

ЗАО ФП «ТЕХНОМЕДСЕРВИС»

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА В ХИРУРГИИ

Пособие
для практикующих врачей

Под редакцией
заслуженного деятеля науки РФ
профессора *В.Н. Чернова*

2008

УДК 615.017
ББК 52.81:54.5
II 75

II 75 Применение Дерината в хирургии: Пособие для практикующих врачей / Под ред. Э.Н. Каплиной и В.Н. Чернова. – Тверь.: Триада, 2008. – 64 с.
ISBN

Материалы пособия предназначены для хирургов, а также анестезиологов-реаниматологов и практикующих врачей иных специальностей. Его могут использовать слушатели ФУВ, ординаторы, интерны и студенты медицинских и фармацевтических вузов.

ББК 52.81:54.5

В пособие включены результаты клинических исследований авторов:
Абакумов М.М., Смирнов С.В., Логинова Л.П., Вайнберг Ю.П., Каема Р.Л., Москва
Бородин В.Ф., Оренбург

Власов А.П. – д. м. н., профессор, *Рубцов О.Ю.* – к. м. н., доцент, *Щукин С.А.* – к. м. н., *Кузьмин А.Н.* – аспирант, *Циликина О.В., Меркушкина И.В., Игнатьев В.Н., Смирнов В.В., Мамыкина В.М., Емельянова Ю.А., Саранск*

Громов М.И. – д. м. н., *Тарелкина М.Н.* – д. м. н., *Фролов Г.М.* – д. м. н., Санкт-Петербург

Зубеев П.С. – д. м. н., профессор, *Новиков В.В., Страхов А.В.* – к. м. н.,

Максимычев В.Н., Ротков А.И., Февралева Е.Л., Нижний Новгород

Славинская Т.И., Захарова К.П., Попандопуло А.Н., Москва, Новосибирск

Лакатош К.О. – к. м. н., *Савельев С.С., Воронеж*

Лобзин Э.Ш., Цыган В.Н., Кичемасов С.Х., Матвеевко А.В., Тарасенко М.Ю., Калинин Н.М., Санкт-Петербург

Пальчун В.Г., Полякова Т.С., Розум И.А., Москва

Синьков А.А. – к. м. н., Москва *Смирнов С.В.* – д. м. н., Москва

Чернов В.Н. – д. м. н., профессор, *Шарковская Т.Е.* – к. м. н., Ростов-на-Дону

© ЗАО ФП «Техномедсервис», 2008 г.

ISBN

Оглавление

История вопроса	4
Состав	5
Фармакологические свойства	5
Фармакокинетика	5
Формы выпуска	6
Условия отпуска и хранения, сроки годности	7
Побочные эффекты	7
Противопоказания	7
Схемы применения Дерината в хирургии	10
Применение Дерината при различной хирургической патологии	10
Трофические язвы при хронической венозной недостаточности.....	18
Синдром диабетической стопы.....	22
Местные ожоговые раны.....	24
Ожоговая болезнь	26
Профилактика и лечение сепсиса у тяжелообожженных	33
Сепсис и гнойно-септические осложнения	38
Одонтогенный сепсис	40
Острый перитонит	44
Острый панкреатит	48
Желчнокаменная болезнь	52
Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов	53
Облитерирующие заболевания нижних конечностей.....	
Опыт применения препарата Деринат в детской хирургической практике.....	55
Заключение	58
Литература	59

История вопроса

Работа над Деринатом была начата под руководством кандидата технических наук Ю.П. Вайнберга в 70-е годы прошлого века в Институте биофизики МЗ СССР [1]. Из-за отсутствия финансирования эти исследования в 1989 году были прекращены. Однако работы под руководством Ю.П. Вайнберга продолжались в организованном в 1994 году ЗАО ФП «Техномедсервис». И в том же году было создано промышленное производство препарата, не имеющего аналогов в мире. В настоящее время оно соответствует стандартам GMP.

Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 316 от 13.06.96 г., согласно регистрационным удостоверениям № 96/31616, 96/31617, Деринат разрешен к широкому медицинскому применению.

Русский биографический институт по итогам 1997 года признал иммуномодулятор Деринат лекарством года.

Единственный официальный производитель Дерината – ЗАО ФП «Техномедсервис», Москва.

Деринат используют в хирургической практике с 1992–1993 гг. Он прошел успешную апробацию в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, на кафедре хирургических болезней и новых эндохирургических технологий Московского государственного медико-стоматологического университета, на кафедре госпитальной хирургии имени Б.А. Королева ГОУ ВПО «НижГМА Минздрава РФ», в областной клинической больнице № 1 Воронежа, в Мордовии на кафедре факультетской хирургии Саранского государственного университета имени Н.П. Огарева и в республиканской детской клинической больнице № 1 Саранска, в ВМИ ФСБ РФ, в областном клиническом диагностическом центре Нижнего Новгорода и др. [1]. Количество клиник, активно использующих Деринат в своей хирургической практике, постоянно растет.

Состав

Деринат — это натриевая соль ДНК, деполимеризованная ультразвуком до частиц с молекулярной массой 270–500 кД в 0,1% растворе хлорида натрия. Препарат получают из молок осетровых и лососевых рыб. Его гиперхромный эффект — не менее 37%, содержание белка — не более 1,5%, что свидетельствует о его малой антигенной активности. Отличительная особенность Дерината — его органонезависимость, то есть его фармакодинамика не зависит от характера органа-мишени.

Фармакологические свойства

Деринат оказывает модулирующее действие на клеточное, гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма, что приводит к оптимизации иммунных реакций против грибковой, вирусной и микробной инфекции. Препарат стимулирует репаративные и регенеративные процессы, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения. Деринат способствует заживлению трофических язв различной этиологии. Под воздействием препарата при гангренозных процессах отмечается самопроизвольное отторжение некротических масс в очагах поражения (например, на фалангах пальцев). Деринат способствует быстрому заживлению глубоких ожогов. Он значительно ускоряет динамику эпителизации язвенных дефектов слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, вследствие чего происходит их безрубцовое восстановление.

Фармакокинетика

Благодаря оптимальной молекулярной массе в 270–500 кД Деринат проникает в клетки пиноцитозом, то есть без разрушения их мембран.

С помощью метода радиоактивной метки установлено, что после однократного внутримышечного (в/м) введения препарат быстро поступает в кровь животных. Его максимальная концентрация в органах и тканях отмечается через 5 часов после введения. Среднее время удерживания для органов и тканей — 72,3 часа. Органы-мишени Дерината — костный мозг, лимфоузлы, селезенка и кровь.

При ежедневном введении он способен кумулировать в организме. От суммарной введенной дозы за 5 дней выводится с мочой 46,5% и с калом 12,9% препарата. Через 8 дней после 5-го введения концентрация Дерината в исследованных органах превышает таковые, полученные при однократном введении.

Важная особенность препарата — его способность накапливаться в клетках, находящихся в экстремальных метаболических условиях (в частности, при гипоксии).

В присутствии Дерината культивирование клеток сопровождается в первые 3 часа значительной активацией синтеза ДНК, продолжающегося в течение 72 часов, и РНК. При этом стимуляция синтеза белка незначительна.

Формы выпуска

- Стерильный 1,5% раствор ДНК-На по 2 мл и 5 мл во флаконах для инъекций
- Стерильный 0,25% раствор ДНК-На по 10 мл во флаконах-капельницах
- Стерильная салфетка «Колетекс-АДН», содержащая Деринат

Условия отпуска и хранения, сроки годности

Флаконы для инъекций и флаконы-капельницы следует хранить при температуре от +4 до +18 °С в защищенном от света месте. Срок годности невскрытых флаконов — 5 лет. Их отпускают по обычному рецепту врача.

Салфетку следует хранить при температуре от +4 до +18 °С. Срок годности нераспечатанной салфетки — 3 года, после ее вскрытия — не более 3 дней. Их отпускают без рецепта врача.

Побочные эффекты

При инъекциях Дерината возможна лихорадка до 37,2–37,3 °С, продолжающаяся не более суток. Редко наблюдаются боль, инфильтрация и клоническое подергивание мышц в момент введения, которые носят местный характер.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость препарата.

Схемы применения Дерината в хирургии

Таблица 1

№	Нозология	Лекарственная форма	Путь введения	Объем на одно введение	Интервал/кратность	Количество инъекций/продолжительность курса
1	2	3	4	5	6	7
1	Трофические язвы у больных с хронической венозной недостаточностью	салфетки 1,5% раствор	местно эндолимфатически	5 мл	через 48–72 часа через 48 часов	3–10 аппликаций 3–5 инъекций

1	2	3	4	5	6	7
2	Местные ожоговые раны	повязки или орошения 0,25% раствор 1,5% раствор	местно в/м	5 мл	2–3 раза в неделю через 48–72 часа	3–5 инъекций
3	Ожоговая болезнь	орошения 0,25% раствор 1,5% раствор	местно в/м	5 мл	раз в 1–2 дня 1–2 раза в день	<i>quantum satis</i> , но не менее 5–10 инъекций
4	Профилактика и лечение сепсиса у тяжело обожженных	1,5% раствор	в/м	5 мл	через 24 часа	4–10 инъекций
5	Сепсис и гнойно-септические осложнения	1,5% раствор	в/м	5 мл	через 24–72 часа	5–10 инъекций
6	Одонтогенный сепсис	1,5% раствор	в/м	5 мл	через 24–72 часа	8–10 инъекций
7	Желчно-каменная болезнь: <i>неосложненная форма</i>	1,5% раствор	в/м	5 мл	за час и через 24 и 48 часов после операции	3 инъекции

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
	Желчно-каменная болезнь: <i>осложненная форма</i>	1,5% раствор	в/м	5 мл	то же + на 5–7-й день после операции	5 инъекций
8	Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов	1,5% раствор	в/м	5 мл	через 48 часов	3 инъекции
9	Облитерирующие заболевания	1,5% раствор	в/м	5 мл	через день	5–10 инъекций

***ВНИМАНИЕ!** Вышеуказанные дозы и схемы, равно как и показания к назначению Дерината, носят необязательный, а только рекомендательный характер и могут быть скорректированы с учетом конкретной клинической ситуации. Следует помнить о том, что применение препарата удачно сочетается с оперативными методами. Однако требования стандартов хирургического лечения и медикаментозной терапии, безусловно, приоритетны по отношению к приведенным в пособии.*

Применение Дерината при различной хирургической патологии

Трофические язвы при хронической венозной недостаточности

Более 35 миллионов россиян страдают хронической патологией вен нижних конечностей, из них не менее 15% – декомпенсированными формами с наличием трофических расстройств, в том числе трофических язв. Осложненные формы хронической венозной недостаточности (ХВН) встречаются не менее чем у 1% населения развитых стран, причем инвалидизация в течение 8–10 лет заболевания достигает 30%, а постоянно страдают от отеков, боли, судорог и трофических язв 60% пациентов.

Консервативные методы лечения ХВН малоэффективны, дорогостоящи, требуют постоянного приема лекарственных препаратов и компрессионной терапии. Так, заживление трофических язв в течение 4 месяцев постоянной консервативной терапии наступает только у 50% больных, у 20% пациентов язвы не заживают 2 года, а у 5% остаются открытыми 5 лет.

В то же время при проведении адекватной хирургической коррекции венозного оттока нижней конечности в большинстве случаев удается добиться устранения явлений ХВН и трофических расстройств. Однако у больных с хроническими венозными язвами оперативные вмешательства сопряжены с высоким риском гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. В этой связи особенно остро встает вопрос консервативной терапии трофических язв и подготовки пациентов к радикальному оперативному лечению.

Несмотря на многочисленные работы, многие вопросы патогенеза остаются нерешенными, что, в свою очередь, затрудняет разработку лекарственной терапии.

По современным представлениям механизм возникновения трофических расстройств можно представить следующим образом:

- сосудистый фактор, который включает в себя венозную гипертензию, микроциркуляторные расстройства;

- хронический воспалительный процесс;
- активация макрофагального звена с постоянным поступлением в область патологического очага прооксидантов и цитокинов, из последних важен TNF- α – фактор некроза опухоли, токсический белок, поддерживающий воспаление.

В основе патогенеза диабетической микроангиопатии ключевую роль играет гиперкоагуляционный синдром, сладж эритроцитов, повышение вязкости крови и т. д. Важным моментом в развитии трофических язв является открытие артериовенозных шунтов, из-за которых заустевают капилляры и наступает местная гипоксия тканей, и, как следствие, снижение местной резистентности и реактивности. В результате этого развивается каскад патогенетических процессов на тканевом (гипоксия), микроциркулятором (микротромбозы) и клеточном уровнях (активация лейкоцитов с выбросом лизосомальных ферментов).

Общими изменениями в иммунном статусе больных, страдающих трофическими язвами различной этиологии, является исходно низкий уровень антиоксидантов: в частности супероксиддисмутазы (СОД) и церулоплазмينا (ЦП), а также повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИКов).

ЦИКи, имея тропность к сосудистой стенке, соединяются с TNF- α , что, в свою очередь, усиливает воспалительный процесс. Таким образом, формируется порочный круг, который на сегодняшний день прервать достаточно сложно – только с помощью хирургического вмешательства. Но вместе с тем растет и число больных, которые отказываются от операции.

В.Н. Чернов, Т.Е. Шарковская [3] с целью восстановления иммунного статуса у больных с трофическими язвами нижних конечностей назначали 1,5% раствор Дерината. Всего получили лечение 14 больных с трофическими язвами различной этиологии (I группа), в дополнение к базовому лечению которым был добавлен Деринат в дозе 5 мл 1,5% раствора внутримышечно через 48 часов (всего на курс 5 инъекций). Контрольную группу составили 30 человек, которые получали только базовое лечение.

В результате болевой синдром в I группе купировался у 42,4% больных к концу первой недели лечения. Во II группе – 67% больных отказались от приема анальгетиков к концу первой неде-

ли лечения. К этому же времени язва очищалась от фибринозно-гнойного налета, появлялись грануляции, уменьшался отек, развивалась краевая и островковая эпителизация.

До начала лечения показатели СОД и ЦП во всех группах больных колебались от 144 до 163 ЕД/мл (при норме 206 ЕД/мл) и 0,71–0,86 мкмоль/л (при норме 1,5 мкмоль/л) соответственно. После проведенного лечения в I группе среднее значение СОД и ЦП составило 184 ЕД/мл и 1,0 мкмоль/л соответственно, во второй группе – 202 ЕД/мл и 1,3 мкмоль/л соответственно, что приблизило показатели СОД и ЦП к норме.

До начала лечения показатели CD4+ и CD8+ во всех группах больных колебались от 22,54 до 32% и от 16 до 18% соответственно. После лечения в 1-й группе показатели составили: CD4 – $28,46 \pm 0,68$; CD8 – $18,09 \pm 0,55$; во 2-й группе – CD4 – $33,78 \pm 0,29$; CD8 – $22,04 \pm 0,85$ (при норме CD4 – 38,0–50,0%, CD8 – 18,0–25,0%).

Циркулирующие иммунные комплексы до начала лечения составили в группах 118–132 у. е., после лечения : в 1-й группе – 110–115 у. е., во 2-й группе – 89–95 у. е. при норме до 100 у. е.

НСТ-тест до лечения составил в среднем 1,12–1,22. После лечения в 1-й группе – $1,22 \pm 0,02$, во 2-й группе – $1,55 \pm 0,08$. Условная норма – 1,35–1,65.

Заключение. Таким образом, в работе показано специфическое общебиологическое, иммуномодулирующее действие препарата Деринат, первый опыт применения которого, с целью стимуляции репаративных процессов, восстановления антиоксидантного фона показал его целесообразность, что делает перспективным проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Были разработаны методы терапии трофических язв у больных ХВН с помощью Дерината [4]. Известно, что местное применение этого препарата способствует улучшению локальной микроциркуляции, стимулирует элиминацию некротических масс и бактериальной флоры из язвенного содержимого, а также созревание грануляций и эпителизацию трофических язв.

Благодаря трудам отечественных ученых в последние годы был разработан оригинальный перевязочный материал – стерильная атравматическая салфетка «Колетекс-АДН» с Деринатом, состоящая из объемной текстильной основы – природного биополимера альгината натрия, который содержит полезные

микроэлементы, что делает салфетку мягкой, не травмирующей раневую поверхность. Деринат иммобилизуется на текстильном носителе. Лекарство из салфетки в строго определенной дозе в течение 3 дней поступает в рану, что позволяет добиться пролонгированного действия препарата.

Больным с трофическими язвами, возникшими на фоне ХВН, Деринат в виде местной аппликации может оказать иммуномодулирующий, антигипоксический, антиоксидативный, репаративный и целый ряд других, безусловно, положительных фармакодинамических эффектов. Успешный опыт местного применения препарата при лечении ожогов и гнойничковых поражений кожи уже накоплен.

Деринат можно вводить и в лимфатическую систему. Благодаря своей молекулярной массе он обладает высокой биодоступностью. Для выполнения эндолимфатического введения в условиях перевязочной при положении больного на спине после обработки кожи на внутренней поверхности бедра пальпируют и фиксируют паховый лимфатический узел, который затем пунктируют иглой для подкожных инъекций. В лимфоузел вводят 5 мл 1,5% раствора Дерината, предварительно нагретого до 35–37 °С. Продолжительность введения – около 10 минут. Количество эндолимфатических инъекций – от 3 до 5 через каждые 48 часов.

При сочетанном (местное + эндолимфатическое) введении наблюдается отчетливый синергизм фармакодинамических эффектов препарата, что показало проведенное исследование, в котором участвовали 253 пациента с трофическими язвами венозной этиологии (мужчин – 115, женщин – 138). Средний возраст – 65,4 года. Их разделили на 2 группы.

В основной (1-й) группе (141 больной) применяли Деринат на фоне стандартных методов лечения (медикаментозная и физиотерапия, хирургические вмешательства). В контрольную (2-ю) группу были включены 112 пациентов, получавших только стандартное лечение. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, степени выраженности расстройств микроциркуляции и сопутствующей патологии.

Локализация язвенных дефектов типичная – в области медиальной лодыжки и нижней трети голени. Средняя площадь язвенного дефекта – 51,1 см².

Варикозной болезнью страдали 43% пациентов, тромбозом – 27%. Смешанные формы заболевания наблюдались у 30%.

Консервативная терапия трофических язв – это фактически предоперационный этап комплексного лечения, основные задачи которого – хирургическая коррекция ХВН и разобщение патологического вено-венозного рефлюкса. Консервативное лечение предусматривало ускорение смены фаз гнойного процесса в трофической язве и сокращение сроков предоперационной подготовки.

Эффективность разработанного метода оценивали в динамике по данным клинических проявлений заболевания (жалобы, анамнез, общий и локальный статус), показателям лазерной доплеровской флоуметрии, ультразвуковой доплерографии, термографии, биомикроскопии, а также иммунологических, цитологических, гистологических, гистохимических и бактериологических исследований. Так, для оценки динамики раневого процесса использовали цитологические методы исследования раневого отделяемого (по методу М.П. Покровской и М.С. Макаровой), бактериологическому исследованию подвергали отделяемое из трофических язв, а также использовали планиметрический метод для оценки скорости заживления язвенных дефектов. Были проведены биомикроскопия для оценки динамики капиллярного кровотока и использованы радионуклидные методы для оценки системы микроциркуляции в области трофической язвы. По уровню гидратации тканей определяли выраженность отека ее тканей. Ультразвуковую доплерографию с дуплексным сканированием вен нижних конечностей и лазерную доплеровскую флоуметрию применяли для оценки состояния регионарной микроциркуляции.

Иммунологическое исследование проводили 3 раза: до начала лечения, на 7-й и 30-й день после его окончания.

Пациенты 1-й группы получали стандартное медикаментозное лечение и мазевые повязки. Стандартная терапия включала обязательное применение венотоников (троксевазин или эскузан), инфузионное лечение реополиглюкином с одновременным введением вазотропных средств (пентоксифиллин) и депротенизированных гемодериватов (актовегин, солкосерил), а также назначение нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, диклофенак), антикоагулянтов и антибиотиков с учетом чувствительности микрофлоры. По показаниям назначали курсы физиотерапии (лазеро- и магнитолечение).

Перевязки делали раз в день, при этом проводили туалет язв растворами антисептиков. По показаниям выполняли некрэктомию, ультразвуковую обработку, лазерное и ультрафиолетовое облучение и озонирование язвы. Затем в зависимости от фазы воспалительного процесса накладывали повязку с ферментным препаратом либо с антибактериальными водорастворимыми мазями на основе полиэтиленгликоля.

По результатам лечения пациентов 2-й группы было выявлено: динамика изменений клинических показателей в целом соответствовала обычному течению гнойно-некротического процесса. Полное заживление язвы отмечено на $39,2 \pm 8,7$ суток. Общая длительность стационарного этапа терапии этих больных — $35,3 \pm 4,7$ дня.

Для выработки наиболее эффективного метода комплексного лечения трофических язв всех пациентов 1-й группы разделили на три подгруппы в зависимости от проводимой терапии.

В I подгруппу включили 29 больных, которым проводили стандартное медикаментозное лечение, а также назначили местное применение Дерината по разработанной методике. Во время перевязки делали туалет трофической язвы, некрэктомию, обработку физическими и химическими методами. Затем накладывали салфетку «Колетекс-АДН» с иммобилизированным на ней Деринатом, предварительно смоченную дистиллированной водой, и оставляли под негерметичной повязкой на 48–72 часа, постоянно поддерживая ее во влажном состоянии. Проводили от 3 до 10 перевязок.

У пациентов I подгруппы в более ранние сроки были выявлены уменьшение содержания нейтрофилов за счет увеличения клеток фагоцитоза, фибробластов и фиброцитов, ускорение сокращения площади язвы, стала меньше бактериальная обсемененность язвенной поверхности. Время полного заживления язв сократилось в 1,24 раза. Общая длительность стационарного этапа лечения уменьшилась в 1,28 раза.

Иммунологические показатели у этих больных имели тенденцию к нормализации в основном за счет активации неспецифической резистентности. Вторичный иммунодефицит средней тяжести, который имелся у всех больных 2-й группы, в процессе терапии переходил в разряд легкого, сохраняясь на этом уровне к 30-му дню после начала лечения.

Таким образом, местное применение Дерината в форме иммобилизованного препарата на текстильном носителе оказывает преимущественное влияние на процессы очищения и эпителизации трофической язвы, стимулирует сокращение площади язвенного дефекта и улучшает показатели локальной микроциркуляции, в меньшей степени оказывая действие на иммунный статус больного.

24 пациента II подгруппы получали лечение, включавшее стандартную медикаментозную терапию и эндолимфатическое назначение Дерината. Установлено, что такой метод обладает выраженным иммуностимулирующим действием (за счет усиления фагоцитарного звена иммунитета и активации Т-клеток), а также оказывает некоторое стимулирующее действие на показатели регионарной микроциркуляции.

В меньшей степени препарат стимулирует процессы очищения и эпителизации трофических язв. Статистически достоверно изменялась степень гидратации тканей краев язвы, уменьшались размеры ее площади, показатели бактериальной обсемененности и время полного заживления язв. Общая длительность стационарного этапа лечения сократилась в 1,12 раза.

Таким образом, эндолимфатическое применение Дерината приводит к активизации фагоцитарного звена, стимуляции клеточного иммунитета, чему морфологически сопутствует ускорение смены фаз раневого процесса, созревания грануляционной ткани и эпителизации язв.

III подгруппа включала 88 пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с местным и эндолимфатическим назначением Дерината. В процессе лечения у них наблюдалась нормализация иммунологических показателей гуморального звена и местной неспецифической резистентности. К 7-му дню лечения явления вторичного иммунодефицита практически были купированы, и этот эффект сохранялся длительное время.

Анализ результатов цитограмм раневого отделяемого показал, что местное, а в особенности сочетанное (местное + эндолимфатическое) применение Дерината способствует существенному ускорению очищения трофических язв от детрита и патогенной микрофлоры, образованию грануляционной ткани и эпителизации.

При анализе планиметрических исследований динамических изменений площади язвенного дефекта выявлено, что сочетание местного применения с эндолимфатическим введением Дерината на фоне общепринятой медикаментозной терапии оказывает наибольшее влияние на динамику заживления трофических язв.

После капилляроскопии установлено: наибольшие изменения во всех группах приходились на 3–7-й день лечения, после чего наблюдалась некоторая стабилизация капилляроскопической картины с небольшим снижением количественных показателей. В 1-й группе они были выше, чем во 2-й. Особенно заметные изменения отмечены во II и III подгруппах 1-й группы, а в I подгруппе они были минимальны.

При анализе клиренса радиофармпрепарата из трофической язвы, используемого в качестве критерия перфузии пораженной области, выявлено, что в 1-й группе происходит уменьшение времени его выведения в сравнении со 2-й. Причем наиболее выражено оно во II и III подгруппах, а в I подгруппе отмечено некоторое ускорение выведения радиофармпрепарата, но менее выраженное.

В 1-й группе выявлено достоверное увеличение гидратации тканей краев трофической язвы, которое также было более выражено во II и III подгруппах по сравнению с I подгруппой.

Данные лазерной доплеровской флоуметрии показали, что комплексное лечение больных с трофическими язвами в сочетании с эндолимфатическим введением Дерината на фоне стандартной медикаментозной терапии способствует выраженной стимуляции регионарной микроциркуляции.

По результатам гистологических, гистохимических и цитологических исследований можно говорить о том, что сочетанное местное и эндолимфатическое применение Дерината в комплексной терапии трофических язв прерывает цепь патогенетических реакций (нарушения лимфо- и кровообращения, микроциркуляции), ограничивает очаги некроза в перифокальной зоне, ускоряет процессы созревания рубцовой ткани и стимулирует эпителизацию.

Изучение результатов бактериологического исследования выявило четкую тенденцию к уменьшению бактериальной обсемененности содержимого трофических язв во всех группах. Причем в большей степени количество колониеобразующих единиц

на 1 мл отделяемого уменьшалось в I и II подгруппах, а в III подгруппе к 22-му дню лечения удалось добиться у части пациентов стерильности посева.

Таким образом, результаты исследований убедительно свидетельствуют: в комплексной терапии больных с трофическими язвами следует использовать сочетанное (местное + эндолимфатическое) применение Дерината. Местно препарат назначают в иммобилизированной на текстильном носителе форме – атрауматических стерильных салфетках «Колетекс-АДН» каждые 24–72 часа в течение 7–20 дней. Эндолимфатически в паховый лимфатический узел вводят по 5 мл предварительно подогретого до 35–37 °С 1,5% раствора Дерината каждые 48 часов. Курс – от 3 до 5 инъекций.

Разработанная схема терапии позволяет добиться ускорения сроков заживления ран (в 1,34 раза), сокращения длительности госпитализации (в 1,32 раза) и улучшения отдаленных результатов лечения.

По итогам исследований можно рекомендовать для широкого внедрения в клиническую практику комплексное лечение трофических язв венозного генеза, включающее сочетанное (местное + эндолимфатическое) применение Дерината. Данный метод следует рассматривать как этап предоперационной подготовки перед хирургической коррекцией хронической венозной недостаточности или в качестве самостоятельного при наличии противопоказаний или отказа пациента от операции.

Кроме лечения трофических язв венозного генеза салфетка «Колетекс-АДН» с Деринатом успешно апробирована при лечении ожогов, пролежней, диабетической стопы и плохо заживающих операционных ран.

Синдром диабетической стопы

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют, что в структуре всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера больные сахарным диабетом (СД) составляют от 40 до 70%.

Пациенты, подвергшиеся ампутации конечности, составляют неблагоприятную прогностическую группу, как по риску по-

тери второй конечности, так и по показателям смертности после ампутации.

Причины длительной эпителизации трофических язв при СД и их рецидивирования изучены недостаточно. Репаративные процессы у больных с поражениями стоп могут быть нарушены от избыточного давления на рану, нарушений кровотока в магистральных сосудах и микроциркуляторном русле, дистальной полинейропатии, ослабления иммунной защиты. Все сказанное определяет необходимость поиска и внедрения в клиническую практику новых препаратов для лечения больных с синдромом диабетической стопы.

Литературные данные свидетельствуют об эффективности применения Дерината при лечении больных СД 2-го типа. Прием препарата привел к нормализации показателей сахара в крови и уменьшению дозы гипогликемизирующих препаратов.

Положительные результаты получены при лечении препаратом Деринат ишемии нижних конечностей пациентов, у которых на коагулограммах была выявлена гиперкоагуляция с признаками перехода внутрисосудистого свертывания крови в тромбоз; при повышенной концентрации фибриногена и холестерина в крови положительная клиника наблюдается при закапывании Дерината в нос. Местное применение препарата в случае гангрены проявлялось обильным истечением гноя, ускорением репаративного процесса, нормализацией формулы крови, уменьшением лейкоцитоза и СОЭ. Тахоосциллография показала увеличение объема циркулирующей крови в периферических артериях верхних и нижних конечностей.

Изучение клинической эффективности Дерината в комплексной терапии больных синдромом диабетической стопы проведено у 49 больных СД 2-го типа [5].

Больные были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности СД, длительности течения язвенного дефекта стопы, сопутствующей патологии. Возраст больных, включенных в исследование, колебался от 45 до 71 года; большинство обследованных имели повышенную массу тела. Длительность СД была от 3 до 22 лет. Более половины обследованных (64 и 58,3% соответственно) в обеих группах, по данным клинических и инструментальных показателей, имели нейропатическую форму синдрома диабетической стопы, в остальных случаях диагностирована нейроишемическая форма. Яз-

венные дефекты I степени тяжести (по классификации Wagner) наблюдались у 16 и 12,5% обследованных соответственно в обеих группах, у остальных больных была II степень выраженности инфекционного процесса. У 28% пациентов 1-й группы и 20,8% 2-й группы трофические язвы развились на фоне диабетической остеоартропатии (стопы Шарко).

Больные 1-й группы помимо традиционного лечения получали внутримышечно 1,5% раствор Дерината по 5 мл через день (на курс 10 инъекций) с дальнейшим интраназальным введением 0,25% раствора по 2 капли в каждую ноздрию 3 раза в день продолжительностью 1 месяц.

В ходе исследования подробно оценивались жалобы больных, данные осмотра стоп, вибрационная, тактильная и температурная чувствительность, а также динамика этих показателей в процессе лечения. Характер изменения ощущений больных определялся по «Шкале общих симптомов» (TSS). Всем пациентам проводилась ультразвуковая доплерография с подсчетом лодыжечно-плечевого индекса и реовазография артерий голени.

Применение препарата Деринат в течение 2 месяцев позволило добиться компенсации углеводного обмена у 64% больных СД 2-го типа и снизить среднюю суточную дозу вводимого инсулина в основной группе.

Введение Дерината привело к значительному снижению интенсивности симптомов дистальной нейропатии уже после 3–4 инъекций препарата (с 6–8-го дня против 12–14 дней в контрольной группе), что позволило почти всем пациентам этой группы снизить дозу принимаемых анальгетиков и седативных препаратов. Через 2 месяца от начала лечения в 1-й группе отмечено достоверное снижение показателей почти всех симптомов полинейропатии (кроме жжения), а также общего количества баллов по TSS, что заметно улучшило качество жизни больных.

В контрольной группе достоверно уменьшился лишь показатель боли. Клинически значимый эффект через 2 месяца (на 30% и более по шкале TSS) наступил у 84% больных 1-й группы и у 29% 2-й группы. Через год достоверные различия с исходными показателями у лиц, получавших Деринат, не зарегистрированы, что свидетельствует о необходимости повторных курсов лечения препаратом.

Положительная динамика отмечена также при оценке выраженности вибрационной и тактильной чувствительности. Через

2 месяца от начала исследования достоверное улучшение данного параметра отмечено только у больных, получавших Деринат (1-я группа). Так, на медиальной лодыжке средний показатель порога вибрационной чувствительности приближался к норме (6 у. е.). Достоверно улучшился этот показатель и у основания первого пальца стопы. Через 12 месяцев в обеих группах наметилась очевидная тенденция к ухудшению, хотя в 1-й группе показатели вибрационной чувствительности оставались выше, чем во второй.

Отмечено значительное достоверное уменьшение числа больных с тактильной анестезией (у 72% до лечения и у 32% после), тогда как во 2-й группе эти показатели были соответственно 62,5 и 58,34%.

Температурная чувствительность была снижена у 72% больных 1-й группы и у 70,8% 2-й группы.

Отмечен параллелизм в снижении этого вида чувствительности на тыльной и подошвенной сторонах стопы. После окончания курса терапии Деринатом число больных со сниженной температурной чувствительностью уменьшилось до 52% в 1-й группе. На фоне традиционной терапии во 2-й группе этот показатель составил 67%.

Таким образом, проведенное исследование состояния периферической нервной системы у больных СД 2-го типа с синдромом диабетической стопы показало, что применение препарата Деринат оказывает достоверное положительное влияние на тактильную и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома.

При сравнении показателей ультразвуковой доплерографии через 2 месяца отмечалось увеличение ЛПИ в основной группе от $0,78 \pm 0,03$ до $0,95 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), что соответствует нормальным значениям и достоверно отличается от показателя контрольной группы (ЛПИ = 0,74). Причем ЛПИ выше 0,9 зарегистрирован у 68% пациентов.

Особого внимания заслуживает динамика заживления язвенных дефектов стоп. Через 8 недель полная эпителизация трофических язв отмечена у 72% больных 1-й группы. Длительное заживление (свыше 3 месяцев) наблюдалось у 24% пациентов. Причем у 4 из них диагностирована нефропатия IV стадии, а у 3 – подошвенная локализация ран. Средняя длительность заживления язвенных дефектов в этой группе составила $53,38 \pm 5,6$ дня ($66,75 \pm 7,8$ дня у больных с нейроишемической формой,

46,68 ± 3,7 дня – с нейропатической). У одного пациента в возрасте 65 лет с нейроишемической формой диабетической стопы эпителизация язвы не наступила даже к концу наблюдения (через 12 месяцев). Из сопутствующих заболеваний у него диагностирована ИБС и нефропатия IV стадии. Рецидивы язв наблюдались у 3 (12%) пациентов с нейроишемической формой диабетической стопы, средняя длительность течения их составила 28,7 ± 2,48 дня. Всего у 29,17% больных 2-й группы к концу 2-го месяца наблюдалась полная эпителизация язвенного дефекта. У остальных пациентов длительность заживления превысила 3 месяца. Средняя длительность заживления язвенных дефектов в этой группе составила 84,56 ± 5,68 дня (108,18 ± 4,43 дня у больных с нейроишемической формой, 72,85 ± 3,58 дня – с нейропатической). Рецидивы язв длительностью в среднем 39,14 ± 5,62 дня имелись у 29,17% обследованных. У трех из них прогрессирование заболевания привело к необходимости ампутации нижней конечности на уровне бедра вследствие развития флегмоны стопы и гангрены.

Необходимо отметить, что побочных реакций на введение препарата Деринат не обнаружено.

Таким образом, препарат Деринат обладает высокими репаративными и регенераторными свойствами. Кроме того, его действие проявляется в снижении уровня гликемии при СД 2-го типа. Вышеперечисленное позволяет рекомендовать применение Дерината в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы.

Местные ожоговые раны

Было проведено местное лечение 21 пациента с различной степенью тяжести ожогового поражения (12 мужчин и 9 женщин от 16 до 65 лет) [6]. Площадь ожога у 3 больных занимала 1–9%, у 5 – 10–19% и у 13 – 20–49% поверхности тела. Все больные получали принятую в клинике медикаментозную (в том числе инфузионно-трансфузионную и антибактериальную) терапию. У 19 пациентов Деринат применяли при закрытом повязочном методе лечения ран. Пораженный участок ожога предварительно очищали от раневого отделяемого, затем на рану из

пульверизатора наносили 0,25% раствор препарата и накладывали сухую стерильную салфетку с фиксацией ее несколькими турами бинта. Смену повязок производили 2–3 раза в неделю, а ежедневно — только при обильном нагноении ран. У 2 пациентов ожоги лица лечили бесповязочным методом — при этом ежедневно выполняли туалет ран и 2 раза в день опрыскивали препаратом из пульверизатора.

10 больным для сравнительной оценки эффективности Дерината на ожоговые раны симметричных участков наносили широко применяемые в комбустиологии средства местного лечения (растворы фурациллина, фурагина, 2% фурациллиновую, диоксидиновую и другие мази).

Каждому больному делали от 3 до 7 перевязок (в среднем — 5). Объекты лечения — гранулирующие раны у 13 больных после ожога ШБ–IV степени в процессе подготовки к аутодермопластике и после ее выполнения, и у 3 пациентов — ожоги II степени.

Изучали индивидуальную переносимость Дерината на основании субъективных жалоб и ощущений. Критерием эффективности служила динамика течения раневого процесса (количество и характер отделяемого, наличие перифокального воспаления, характер грануляций, сроки эпителизации поверхностных ожогов, степень приживления кожных аутотрансплантатов и пр.). Кроме того, проводили бактериологические исследования отделяемого ожоговых ран в динамике.

Все пациенты хорошо переносили аппликации Дерината на ожоговые раны, не вызывавшие побочных реакций и осложнений при полном отсутствии местного раздражающего действия. Ни у одного больного не было отмечено усиления болевой реакции, токсических или аллергических осложнений. При ожогах II степени достаточно было наложить повязку с препаратом 2–3 раза, чтобы добиться полной эпителизации ран к 7–10-му дню с момента травмы, а ожоги лица II ст. заживали на 1–2 дня быстрее.

При ожогах IIIA ст. в воспалительно-репаративной фазе раневого процесса у 3 из 5 пациентов отмечена активизация краевой и островковой эпителизации. Заживление таких ожогов наступало на 17–24-й день. Следует отметить, что эти сроки не отличались от таковых при терапии ран традиционными средствами.

При лечении Деринатом гранулирующих ран после ожогов ШБ–IV степени в воспалительно-репаративной стадии с це-

лью подготовки их к оперативному восстановлению утраченного кожного покрова аутодермопластику удалось выполнить у 10 из 13 пациентов не позднее 23–28-го дня с момента травмы, а остальным 3 больным — только на 30–35-й день.

У большинства пациентов перед операцией грануляции были ярко-красными с невыраженной зернистостью и небольшим гнойным отделяемым с отчетливой каймой краевой эпителизации. Во всех наблюдениях достигнуто хорошее приживление аутотрансплантатов. В послеоперационном периоде при их частичном лизисе у 3 больных применение Дерината позволило активизировать краевую эпителизацию из прижившихся кожных лоскутов.

Проведенные бактериологические исследования в процессе терапии Деринатом не выявили каких-либо характерных особенностей видового состава микрофлоры. Из ран наиболее часто высеивали золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк и синегнойную палочку, как и при использовании других средств для местного лечения.

По результатам исследования в процессе комплексного применения Дерината местно и в/м можно отметить тенденцию к стабилизации иммунологического статуса обожженных. Так, если до назначения препарата Т- и В-лимфоциты в крови составляли 47 ± 6 и 11 ± 3 , то после 3–5 инъекций их значения были 56 ± 4 и $14 \pm 2\%$ соответственно.

Проведенные клинические исследования позволяют заключить, что Деринат — эффективное средство для местной терапии ожоговых ран в воспалительно-репаративной фазе, которое можно рекомендовать для применения в практической комбустиологии.

Ожоговая болезнь

Она возникает при поражении термическим агентом более 15–20% поверхности тела. Лечение ожоговой болезни — одно из самых дорогостоящих. При этом обычно используют современные противомикробные препараты, поскольку к лекарствам предыдущих поколений быстро развивается устойчивость. Разрабатываются средства, стимулирующие рост кожи, что позволяет организму самостоятельно восстанавливать кожный пок-

ров. Совершенствуется тактика оперативных вмешательств. Все это позволило значительно улучшить результаты лечения тяжелообожженных в ранние периоды ожоговой болезни, в то время как позднее начало, недостаточный объем или неполноценный состав инфузионно-трансфузионной терапии в итоге могут привести к летальному исходу.

Парадоксальность ситуации в том, что, с одной стороны, иммунная система в значительной степени подвергается повреждению при тяжелой термической травме, а с другой – ее состояние является одним из главных условий успешного лечения этой сложной группы пострадавших. Так, следствие некорректируемого вторичного иммунодефицита – возникновение различных гнойно-септических осложнений, сепсиса, эндотоксикоза, истощения не только пластических ресурсов организма, но и его генетического аппарата. Основные точки приложения консервативного лечения – иммунокоррекция с восполнением материала для синтеза ДНК, дезинтоксикационная, противовоспалительная, антимикробная терапия и стимуляция репаративных и регенеративных процессов.

Было проведено комплексное лечение 80 человек, перенесших тяжелую термическую травму, с применением Дерината [7]. У 50% пациентов исследуемой группы прогноз по индексу Франка был сомнительным. Около 70% пострадавших имели хронический иммунодефицит. Результаты оценивали по состоянию раневой поверхности, иммунологическому статусу, срокам комплексной терапии.

После поступления в стационар и выведения пострадавшего из шока сразу начинали его лечение. В зависимости от тяжести травмы в/м вводили по 5 мл 1,5% раствора Дерината 1–2 раза в день. В 50% случаев в/м введение сочетали с орошением Деринатом раневых поверхностей. Длительность терапии составила в среднем 20 (от 7 до 25) дней.

Один из главных критериев адекватности местного лечения – степень бактериального загрязнения раневой поверхности. Бактериологический контроль раневого отделяемого проводили раз в неделю. По количеству микробных тел (КОЕ) в ране оценивали бактериальную активность. При в/м применении Дерината было отмечено их снижение.

Кроме того, этим пациентам назначали 0,25% раствор препарата для наружного применения. В зависимости от состояния по-

страдавшего раневую поверхность орошали раз в 1–2 дня. Местное использование Дерината способствовало:

- подавлению инфекции в ране;
- нормализации местного гомеостаза;
- предупреждению вторичной контаминации с одновременным подавлением остаточной микрофлоры;
- протективному воздействию на регенерируемые ткани;
- улучшению локального кровотока;
- активации обменных и стимуляции репаративных процессов.

При сравнении основной и контрольной групп отмечено снижение сроков эпителизации раневой послеожоговой поверхности пострадавших с ожогами II–IIIА степени на 1,8 и 3,5 дня соответственно.

После применения Дерината у пациентов с глубокими ожогами сроки предоперационной подготовки уменьшались. Кроме того, степень приживляемости расщепленных кожных лоскутов отчетливо повышалась. В результате риск развития витальных нарушений снижался и сроки госпитального лечения пациентов сокращались.

Таким образом, использование Дерината целесообразно в комбустиологии. Сочетание его местного применения с в/м введением значительно расширяет терапевтические возможности препарата. Своевременное и правильное использование всего современного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включая назначение Дерината, позволяет не только спасти жизнь тяжелообожженным, которых еще в недавнем прошлом считали обреченными, но и предотвращать их инвалидизацию, а также значительно снижать сроки временной нетрудоспособности.

Профилактика и лечение сепсиса у тяжелообожженных

Терапия тяжелых ожогов до сих пор продолжает оставаться одной из ключевых проблем клинической медицины и практического здравоохранения, пока весьма далеких от радикального

разрешения. В 2002 году в России зарегистрировано 421 709 случаев обращения за медицинской помощью пострадавших от ожогов. Из них на стационарное лечение направлены 123 199 обожженных, из которых более 5 тысяч умерли (около 40%). Причем летальность среди обожженных не претерпела существенных изменений за последние 20 лет даже в республиканском ожоговом центре. Причиной смерти в 26% случаев была пневмония, в 32,1% – шок и в 19,2% – сепсис. Таким образом, от инфекции погибают 40–45% обожженных.

Кожа – самый большой иммунный орган человека. Для ожогов характерно развитие вторичного иммунодефицита, который обусловлен в первую очередь ожоговой раной с такими характерными особенностями:

- значительная масса мертвой ткани прилегает к расположенным глубже жизнеспособным тканям, в результате чего организм насыщается большим количеством антигенно-измененных субстратов;
- происходит массивная микробная инвазия некротизированных тканей;
- наблюдается длительное, завершающееся к исходу 3–4-й недели после ожога отторжение тканей, подвергшихся некрозу.

Расстройства функции иммунной системы в виде дисфункции, недостаточности или несостоятельности зависят от тяжести ожога, которая определяется площадью и глубиной повреждения.

Основные нарушения в иммунной системе обожженных:

- понижение макрофагальной функции моноцитов с повышенным подавлением супрессорной функции макрофагов;
- долговременное подавление функции Т-лимфоцитов;
- обратное соотношение Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров в сторону последних;
- преходящее подавление продукции иммуноглобулинов;
- понижение активности Т-киллеров;
- подавление функции нейтрофилов, депрессия фагоцитоза;
- полное выключение кожной реактивности и отсутствие антигенного ответа.

Пик дисрегуляции иммунной функции – неспособность Т-клеток ответить положительно на вторичный Т-клеточный сигнал вслед за начальной активацией после ожога. Количественные и/или качественные изменения Т-лимфоцитов-хелперов (CD4), распознающих антигены и продуцирующих ростовой и дифференцирующий факторы, нарушают функционирование этих механизмов. Одновременное абсолютное и относительное увеличение популяции Т-лимфоцитов, имеющих маркер CD8 (супрессоры, цитотоксины), приводит к развитию иммуносупрессивного состояния. Отношение CD4/CD8 в первые несколько дней после ожога считается высокоинформативным признаком, указывающим на большую вероятность развития сепсиса.

Были проведены исследования эффективности Дерината при ожогах. Так, в 1978 году в НИИ хирургии имени А.В. Вишневского в экспериментах на ожоговых моделях был обнаружен эффект препарата в виде ускорения заживления ран. В 1993 году в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского установлено, что при местном применении Деринат также ускоряет заживление ожогов.

Приведем результаты обследования пострадавших с термическими ожогами, находившихся на стационарном лечении в клинике термических поражений ВмедА с 01.09.2004 г. по 31.07.2005 г. [8]. Среди обожженных – 5 женщин и 13 мужчин, средний возраст – 42,3 года. Только у 2 пациентов ожоги были вызваны действием горячей воды, во всех остальных случаях – пламенем. Общая площадь ожога – от 16 до 60%, в том числе глубоких ожогов – от 2 до 37% поверхности тела (ПТ).

В основную (1-я) группу пострадавших, которым был назначен Деринат, вошли 13, в контрольную (2-я) – 5 обожженных. Все пациенты письменно дали информированное согласие на применение Дерината. В 1-й группе умерли 5 (37,7%), в 2-й – 3 (60%).

Лечение в обеих группах носило стандартный характер. 16 пациентам проводили противошоковую терапию. После купирования острых расстройств витальных функций назначали инфузионно-трансфузионное и антибактериальное лечение, а также местную терапию. Диету дополняли искусственным питанием с использованием специальной сбалансированной смеси – нутриона.

Введение Дерината 9 обожженным 1-й группы начинали с 1–2-го дня после поступления в клинику, а 4 пациентам – с 4–6-го дня. 5 мл 1,5% раствора Дерината предварительно смешивали с 5 мл 0,5% раствора новокаина для инъекций. Их выполняли в/м ежедневно. Всего – от 4 до 10 инъекций.

Всем больным проводилось традиционное в комбустиологии клиническое, рентгенологическое, клинико-лабораторное обследование. Наряду с этим проводились:

- иммунологические исследования включали фенотипирование мононуклеаров и определение цитокинов;
- бактериологические исследования включали динамическое наблюдение видового состава микрофлоры ожоговой раны и определение стерильности крови;
- определялась чувствительность микрофлоры к широкому спектру антибиотиков.

В 1-й группе причиной смерти 2 обожженных (на 17-й и 23-й день) был сепсис, протекавший в форме септицемии. 3 пациента с ожогами умерли на 5–10-й день после травмы от полиорганной недостаточности (ПОН). На вскрытии у них обнаружена двусторонняя гнойная бронхопневмония.

Во 2-й группе причиной смерти одной пострадавшей послужил ожоговый сепсис (на 15-й день после травмы), а 2 обожженных – ПОН (на 5-й и 7-й день).

Несмотря на то что пациенты 1-й группы относились к наиболее тяжелой категории пострадавших, продолжительность их жизни составляла 13 + 3,9 дня против 9 + 4,2 дня во 2-й, что связано с действием Дерината.

На фоне противомикробной терапии у пострадавших с обширными глубокими ожогами наблюдалось уменьшение патогенов в ожоговой ране, в результате чего ее основной микрофлорой становились 4 микроба: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pn.* и *S. aureus*. При этом они были резистентны к 10–15 современным препаратам. Иногда сохраняли чувствительность к меронему, ванкомицину, фузидину.

Спустя 7–10 дней после травмы эти патогены обнаруживали в крови, что и явилось причиной сепсиса с развитием септической ПОН и летального исхода. Бактериемия наблюдалась у 7 из 10 обследованных в этом отношении пациентов 1-й группы. При-

чем у 4 обожженных она носила напряженный характер и клинически проявлялась септицемией.

У пациентов 2-й группы в течение первых 3–9 дней после травмы ожоговые раны были колонизированы высоковирулентной нозокомиальной микрофлорой. Заметных различий в ее видовом и количественном составе, а также в чувствительности патогенов к противомикробным препаратам у пострадавших 1-й и 2-й групп не обнаружено. Вегетация высоковирулентной мало-чувствительной микробной флоры в ране способствовала развитию у обожженных 2-й группы напряженной бактериемии и септицемии.

Следует отметить достаточно высокую эффективность антибиотикотерапии у пациентов 1-й группы при развитии поздних инфекционных осложнений, развивающихся спустя 2 недели после травмы по типу суперинфекции, что связано с иммуномодулирующим действием Дерината. У них в течение всего наблюдения сохранялись умеренный лейкоцитоз и относительная лимфопения.

Сравнение параметров цитокинового звена показало, что при ожоговой болезни Деринат влияет прежде всего на адекватность соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, а также направляет иммунный ответ в сторону Th1 – единственно эффективного иммунного ответа. Вторым механизмом его действия является повышение спонтанной продукции противовоспалительных цитокинов, что в дальнейшем будет способствовать выравниванию соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Необходимо отметить, что включение Дерината в схему лечения улучшает функциональную способность клеток иммунной системы отвечать на антигенный стимул (в группе пациентов, получавших Деринат, выше индуцированная продукция).

При изучении параметров цитокинового звена иммунитета у пациентов, получавших в схеме терапии Деринат, выявлено, что спонтанная продукция и уровень в сыворотке IFN γ и IL4 нормализуется к 3-му сроку наблюдения. Спонтанная продукция и уровень в сыворотке TNF α остается повышенным, однако это компенсируется повышением содержания IL10. Коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (TNF α / IL10 и IFN γ / IL-4) в процессе лечения снижался.

Таким образом, ожоги обычно сопровождаются иммунодепрессией, степень которой находится в прямой зависимости

ти от площади и глубины поражения тканей. Она обусловлена действием биологически активных веществ — иммуносупрессоров, поступающих из зоны некроза. Некоторые авторы отводят ведущую роль липопротеиновому комплексу (ЛПК), образуемому из фрагментов клеточных структур в пораженных тканях под воздействием высокой температуры: именно действием ЛПК обусловлена столь высокая смертность при ожогах по сравнению с другими видами травм.

Срыв компенсаторных реакций иммунной системы при тяжелых ожогах создает условия для развития гнойно-септических осложнений. Так, за 11 лет в Российском ожоговом центре летальность от сепсиса составила 45%. При этом 2/3 погибли от раннего сепсиса.

В настоящее время пневмонию и сепсис рассматривают как осложнения ожогов. Они вызываются собственной микрофлорой пострадавших, обитающей на коже, в ротоглотке, дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте. С целью их предупреждения обычно назначают системную антибиотикотерапию.

В тех случаях, когда сепсис и пневмония вызываются внутригоспитальной микрофлорой, их рассматривают как «вторые» заболевания, приобретенные в ожоговом отделении. Условно-патогенные микроорганизмы, склонные к генерализации, вызывают внутрибольничную инфекцию, присоединению которой способствует ранняя антибиотикотерапия, назначенная без достаточных показаний. Подавляя эндогенную микрофлору пациента, антибиотики интенсифицируют колонизацию организма тяжелообожженного. Происходит заселение ожоговых ран высоковирулентной микрофлорой, устойчивой к антибиотикам даже последних генераций.

Основная причина гибели пострадавших с глубокими поражениями (20—30% и более ПТ) — полиорганная недостаточность, обусловленная системным воспалительным ответом, для развития которого присутствие инфекции необязательно. Клинически сходная с сепсисом ПОН отличается нечувствительностью к антибиотикам. В основе патологической формы воспаления лежит расстройство регуляции клеточных функций, в том числе в иммунной системе.

Деринат, оказывая иммуномодулирующий эффект при ожогах, смягчает вторичный иммунодефицит, ограничивает развитие ПОН и оказывает противовоспалительное действие.

Таким образом, можно говорить о применении Дерината при лечении ожоговой болезни.

- Тяжелая ожоговая травма – уникальная модель системного воспаления, обусловленного значительным нарушением соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами с развитием вторичного иммунодефицита, характеризующегося инверсией соотношения CD4/CD8 и активацией апоптоза.
- Деринат оказывает преимущественное влияние на клеточное звено иммунитета, повышает спонтанную и индуцированную продукцию противовоспалительных цитокинов (IL10), способствуя нормализации и ограничению воспаления, а также повышению функциональной активности клеток иммунной системы.
- Деринат оказывает заметное противовоспалительное и выраженное иммуностимулирующее действие у пострадавших с глубокими ожогами (ШБ–IV ст.) на площади до 20% ПТ. Наиболее эффективен препарат при обширных поверхностных ожогах (II–IIIА ст.) площадью до 55% ПТ.
- Деринат способен предупреждать инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), вызванные аутофлорой пострадавших. Вместе с тем применение препарата не исключает развития «вторых» заболеваний в виде сепсиса и пневмонии, приобретенных в ожоговом отделении и вызванных внутрибольничной инфекцией. Тем не менее сепсис и пневмония у пациентов, получавших Деринат, развивались в более поздние сроки, а эффективность антибиотикотерапии заметно повышалась.
- Ежедневное в/м введение 75 мг Дерината в течение 5–10 дней переносится обожженными вполне удовлетворительно. Ни в одном случае не отмечено аллергических реакций или повышения температуры в течение 3 часов после инъекции.

Практические рекомендации

- Деринат необходимо включать в комплексное лечение пострадавших с глубокими ожогами площадью до 20% ПТ и обширными поверхностными ожогами II–IIIА степени.
- Целесообразно вводить в/м по 75 мг препарата со 2-го дня после ожога ежедневно в течение 5 дней. По показаниям воз-

можно проведение повторного курса, но не ранее чем через 5–7 дней.

- Эффективность действия Дерината – динамика общего показателя лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, частота и сроки развития осложнений.

Сепсис и гнойно-септические осложнения

Это одно из наиболее тяжелых заболеваний, возникающих у пациентов после травмы или хирургического вмешательства. В постшоковом периоде развитие сепсиса отмечалось в 3,9% случаев. Чаще всего он возникает на 2–3-й неделе после тяжелой травмы, когда наиболее вероятен пик истощения защитных функций иммунной системы и нарушений гемопоэза. Для этого заболевания характерны высокий уровень смертности (40%) и долгое лечение.

При сепсисе наблюдается максимальная степень иммунных расстройств. Изменения наиболее выражены со стороны лимфоцитарного звена иммунной системы, отражающие в основном несоответствие между высокой степенью микробной инвазии, присущей этому заболеванию, и недостаточной напряженностью иммунного ответа. В частности, на фоне лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево отмечается лимфопения (58%). Среди популяций лимфоцитов определяется снижение количества зрелых Т-лимфоцитов (46% от нормы) и Т-хелперов (58% от нормы), которое было в 2,4 раза ниже нормального уровня. Кроме того, отмечается значительное (почти в 2 раза) уменьшение продукции торможения миграции лейкоцитов (по РТМЛ), свидетельствующее о нарушении механизмов накопления фагоцитов в местах антигенной инвазии. Кстати, это сочетается с их функциональными дефектами. Таким образом, при сепсисе отмечается дефицит пластического материала, что замедляет процессы синтеза ДНК.

Общий дефицит пластического материала, отмечаемый в катоболической фазе сепсиса, также существенно влияет на количественные и качественные характеристики состояния гемопоэза и иммунной реактивности, которые являются взаимозависимыми. Одним из возможных аспектов септического истощения является недостаток материала для синтеза ДНК, удвоение которой является обязательным этапом в процессе размножения

клеток крови. В отличие от лекарств, действующим началом которых являются мономерные нуклеотиды и их производные (метилурацил, пентоксил, рибоксин и др.), полимерные фрагменты ДНК могут избирательно поступать посредством эндоцитоза в ядра делящихся клеток, где происходит интенсивный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты.

В этой связи патогенетически оправданным считается применение иммуномодуляторов, и в частности Дерината. Его назначение наиболее показано при сепсисе пациентам с выраженным ограничением репаративных процессов вследствие дефицита фрагментов нативной ДНК, из которых и состоит Деринат. Есть веские основания для применения препарата при сепсисе, протекающем обычно с лейко- или лимфопенией, анемией, инфекционными мио- и эндокардитом, истощением.

В этой связи патогенетически оправданным считается назначение иммуномодуляторов, в частности Дерината. Фармакологическое действие Дерината направлено на стимуляцию репаративных процессов, связанных с размножением клеток, т. к. основу препарата составляют фрагменты нативной ДНК. Применение препарата наиболее показано у пациентов с лейкопенией, лимфопенией, анемией, при развитии инфекционного мио- и эндокардита, истощения. Иммуномодулирующее действие Дерината проявляется в увеличении количества лимфоцитов (в среднем на 43%) за счет популяций Т-хелперов и В-лимфоцитов, восстановления бактерицидной активности лейкоцитов.

Результаты 8-летнего успешного применения Дерината в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в лечении больных с тяжелыми гнойными осложнениями и сепсисом представлены в Методических рекомендациях института, утвержденных МЗ РФ, для использования при гнойно-септических заболеваниях в северо-западных регионах РФ [9].

Включение ДНК-содержащего препарата Деринат в комплексную терапию больных сепсисом можно рассматривать в качестве патогенетического компонента лечения. Активация клеточного и гуморального иммунитета, нормализация кроветворения, улучшение работы органов, ответственных за процессы детоксикации внутренней среды организма, являются положительными моментами действия Дерината. Достижимое улучшение общего состояния больных, снижение длительности пребывания в отделении реанимации и, наконец, уровня летальности

позволяют нам рекомендовать Деринат в качестве действительно-го средства лечения больных сепсисом.

Применение препарата наиболее показано при сепсисе у пациентов с выраженным ограничением репаративных процессов вследствие дефицита фрагментов нативной ДНК, из которых как раз и состоит Деринат. Это служит веским основанием для назначения препарата при сепсисе, протекающем обычно с лейкопенией, лимфопенией, анемией, инфекционными мио- и эндокардитом, истощением. Иммуномодулирующее действие Дерината проявляется:

- в увеличении количества лимфоцитов (в среднем на 43%) за счет популяций Т-хелперов и В-лимфоцитов;
- восстановлении бактерицидной активности лейкоцитов (по данным лизосомально-катионного теста);
- активации антигенсвязывающей активности иммунной системы (оцениваемой по содержанию ЦНК) (рис. 1).

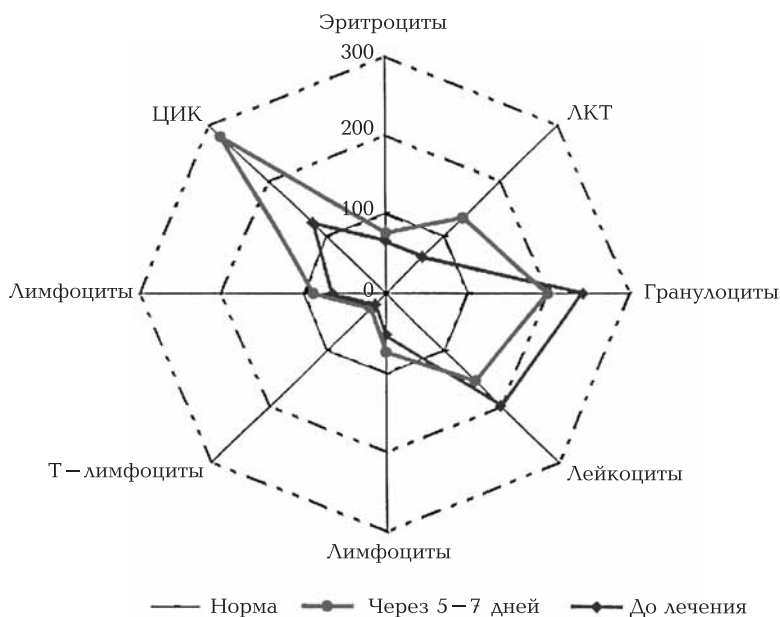


Рис. 1. Динамика показателей иммунитета у пациентов, получавших Деринат (в % от нормы)

Клинический эффект однократного введения 75 мг препарата заключался в максимальном снижении уровня интоксикации и улучшения общего состояния больных сепсисом на 3–4-е сутки после в/м инъекции 5 мл 1,5% раствора, достигая наибольшего проявления к 5–7-м суткам. Эффект воздействия Дерината на иммунную систему начинает проявляться уже на следующие сутки после введения препарата и достигает максимума на 3–4-е сутки после введения.

Наиболее важным моментом действия Дерината явилось изменение содержания лимфоцитов в крови. Их общее число увеличивается на 44%, преимущественно за счет популяций Т-хелперов (CD4+) и В-лимфоцитов (CD22+). Число лейкоцитов приближается к значению нормы в результате уменьшения содержания в крови гранулоцитов, в том числе палочкоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов. Одновременно отмечается двукратное увеличение в крови количества функционально полноценных гранулоцитов, содержащих набор лизосомальных катионных белков (по ЛКТ-тесту), имеющих важное значение в нейтрализации токсинов стафилококка. Появление полиморфноядерных лейкоцитов, содержащих лизосомальные катионные белки, можно рассматривать как показатель более полного созревания гранулоцитов в костном мозге и восстановления их бактерицидной функции.

Полезен и эритропоэтический эффект Дерината. Через 5–7 дней после однократного введения препарата гематокритное число и количество эритроцитов без дополнительных гемотрансфузий увеличивается на 17 и 15% соответственно. Безусловно, развитие анемии при сепсисе полиэтиологично и может быть обусловлено нарушением микроциркуляции в органах гемопоэза и иммуногенеза, печени и почках, развитием эндотоксикоза, почечной и печеночной недостаточностью, нарушением нейроэндокринной регуляции гемопоэза, действием стафилококковых гемолизиннов.

Поэтому успех лечения анемии при сепсисе может достигаться только при комплексном патогенетическом подходе к терапии: проведение дезинтоксикации, иммуномодуляции, использование активаторов гемопоэза, восстановление эмоционального нейро-эндокринного статуса больных.

Для поддержания отчетливого клинического и лабораторного эффекта пациентам с сепсисом необходимо вводить в/м по 5 мл 1,5% раствора Дерината 2 раза в неделю.

Установлено, что сочетанное применение Дерината с ронлейкином для коррекции лимфопении, присущей пациентам с тяжелым сепсисом, приводит к увеличению лимфоцитов у больных сепсисом более чем в 3 раза.

Введение одного ронколейкина 2–3 раза по 500 тыс. – 1 млн МЕ, являющегося цитокином, непосредственно ответственным за размножение лимфоцитов, приводит к росту общего числа лимфоцитов крови на 15%. Применение Дерината в аналогичной ситуации сопровождается ростом этого показателя на 43%. А комбинация этих препаратов при условии введения их в разные дни обеспечивает трехкратное возрастание количества лимфоцитов и достижение уровня не менее середины нормы (рис. 2).

Использование Дерината в составе комплексной терапии позволило добиться снижения уровня летальности больных сепсисом на 20% [10].

Таким образом, можно говорить о применении Дерината в терапии сепсиса.

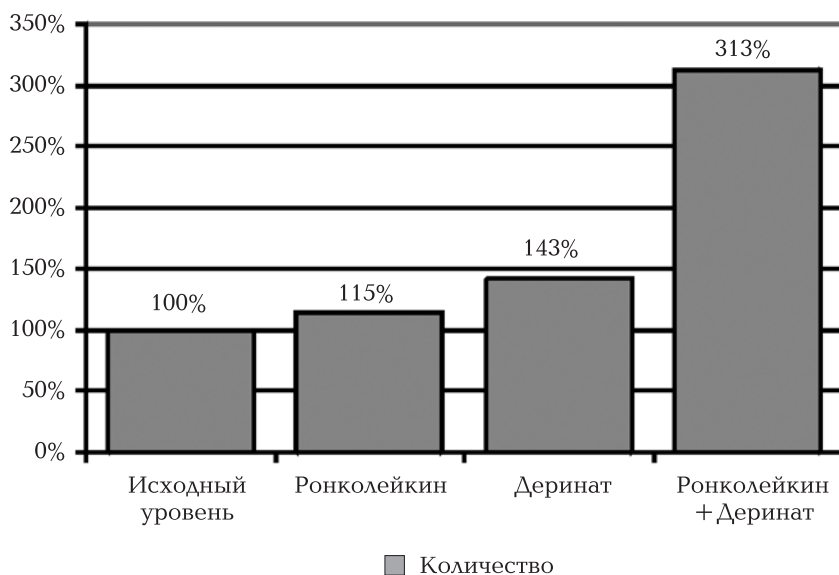


Рис. 2. Возможность сочетания иммуномодуляторов при лечении сепсиса

- о Деринат является эффективным средством иммуномодуляции при лечении больных хирургическим и посттравматическим сепсисом в составе комплексной многокомпонентной терапии.
- о Иммуномодулирующее действие препарата проявляется в увеличении количества лимфоцитов, снижении общего количества гранулоцитов и повышении в их составе числа функционально полноценных клеток.
- о Применение Дерината способствует восстановлению исходно сниженного количества эритроцитов крови, что позволяет рассматривать Деринат в качестве одного из средств для коррекции анемии, часто сопутствующей больным с признаками тяжелой интоксикации.
- о Максимальный эффект действия Дерината реализуется в течение 3–4 дней после введения препарата. Поэтому повторные инъекции этого лекарства целесообразно проводить с периодичностью 2 раза в неделю.
- о Для более эффективной коррекции лимфопении у больных сепсисом целесообразно сочетать введение Дерината с рекомбинантным интерлейкином-2 – ронколейкином.
- о Достигаемое в результате применения Дерината снижение уровня интоксикации сопровождается сокращением срока пребывания больных в отделении реанимации и уменьшением общего уровня летальности пациентов с сепсисом.

Параллельно с восстановлением клеточного иммунитета следует проводить заместительную терапию иммунными компонентами плазмы крови в виде сывороточных иммуноглобулинов и свежезамороженной обычной или антистафилококковой плазмы для устранения возможного дефицита иммуноглобулинов, повышения инактивации токсинов и их последующего фагоцитоза.

Одонтогенный сепсис

При этом заболевании первичный септический очаг располагается в тканях зуба и/или окружающих его тканях.

Больным с одонтогенным сепсисом, получавшим этиопатогенетическое лечение (антибиотики, антигистаминные и противовоспалительные средства, сердечные препараты, дезинтоксика-

ционные воздействия, витамины и др.), дополнительно назначали в/м по 5 мл 1,5% раствора Дерината [11]. Курс — 8–10 инъекций раз в 3 дня.

В результате у 20 больных выявлены стимуляция Т-звена, фагоцитоза и снижение уровня ЦИК, а также тенденция к нормализации содержания лейкоцитов и иммуноглобулинов. Установленный факт существенной коррекции иммунологических расстройств весьма важен, поскольку это залог снижения у данной категории больных риска рецидива заболевания.

После введения Дерината наблюдался рост лимфоцитов на 43% от исходного уровня на 3–4-й день, а уменьшение их общего количества сопровождалось существенным повышением их бактерицидной активности на 5–7-й день.

Применение препарата способствовало стимуляции антигенсвязывающей активности иммунной системы. С 3–4-го дня после введения Дерината отмечалось более чем трехкратное повышение уровня ЦИК. При этом препарат исходно не выступает в качестве антигена, способного блокировать детоксикационный потенциал иммунной системы.

Стимулирующий эффект Дерината проявлялся и по отношению к В-лимфоцитам. На 3–4-й день после его введения отмечен статистически достоверный рост В-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем, в то время как в контрольной группе оно снизилось на 25%.

Выявлено активирующее Т-хелперы действие препарата. После его введения на 3–4-й день их количество в опытной группе увеличилось на 35%, а в контрольной снизилось на 36%.

Характерный эффект Дерината — стимуляция эритропоэза, так как анемия часто встречается у больных с признаками тяжелой интоксикации.

В течение недели после окончания введения препарата не претерпевал существенных изменений уровень бактерицидной активности фагоцитов, а также их миграционной и фагоцитарной активности, равно как и содержания иммуноглобулинов в крови.

Таким образом, Деринат оказывает многогранное действие на организм больного сепсисом. За счет дезинтоксикационного эффекта препарат смягчает явления энцефалопатии, снижает уровень мочевины и средних молекул, уменьшает суммарную оценку тяжести состояния септических больных по шкале SAPS.

Применение Дерината при хирургическом сепсисе дает снижение летального исхода на 20% и уменьшение срока пребывания больных в отделении реанимации.

Для значительного улучшения результатов лечения пациентов с хирургическим сепсисом необходимо не менее 5 введений препарата.

Параллельно с положительным клиническим действием Деринат корректирует уровень эндогенной интоксикации за счет детоксикационного, гепатопротективного и антиоксидантного эффектов, последний из которых обусловлен торможением свободнорадикальных реакций и перекисного окисления.

Острый перитонит

Одним из грозных заболеваний в абдоминальной хирургии по праву считается перитонит. Проблема лечения больных перитонитом до сих пор остается одной из нерешенных в абдоминальной хирургии, что объясняется высокой летальностью. Установлено, что основной причиной смерти больных с этой патологией является эндотоксикоз.

При перитоните возникают дисфункции многих органов и систем, ведущие к выраженным расстройствам многих компонентов гомеостаза, развитию эндогенной интоксикации. Выраженность эндогенной интоксикации при остром воспалении брюшины коррелирует с высокой интенсификацией перекисного окисления липидов, понижением антиокислительного потенциала липидного компонента и высокой активностью фосфолипаз.

Экспериментальными и клиническими работами установлены основные принципы лечения перитонита, которые базируются на изученных патогенетических звеньях, имеющих место при остром воспалении брюшины. Однако проблема лечения больных перитонитом далека от исчерпывающего разрешения.

Вместе с тем представляется перспективным поиск препаратов, оказывающих позитивное влияние на большинство звеньев патогенеза. Во многих случаях это позволит избежать полипрагмазии, являющейся в каком-то смысле неизбежным спутником множественных нарушений гомеостаза при синдроме системного воспалительного ответа. Применение лекарственных препаратов такого плана должно также уменьшать токсическое влия-

яние на организм, находящийся в условиях, когда системы элиминации скомпрометированы и перегружены и не справляются с возросшей токсической нагрузкой.

Одним из наиболее перспективных лекарственных средств этого плана является препарат Деринат.

Впервые в работах А.П. Власова с соавт. [12] показано, что Деринат при остром перитоните обладает способностью корригировать явления эндогенной интоксикации. Так, одним из механизмов уменьшения выраженности эндотоксемии при остром воспалении брюшины является его способность восстанавливать морфофункциональное состояние гепатоцитов. Об этом свидетельствовало повышение альбуминсинтезирующей и детоксикационной их функции. Немаловажное значение в уменьшении выраженности хирургического эндотоксикоза имеет эффект Дерината тормозить свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов, тем самым обуславливая цитопротекторное действие.

Далее клинические исследования были продолжены у 90 больных острым перитонитом аппендикулярного генеза в возрасте от 17 до 66 лет [13]. Больные были разделены на две группы: пациенты основной группы получали комплексное лечение с включением ежедневных внутримышечных инъекций 1,5% раствора Дерината по 5,0 мл. Средний курс терапии составил 5 введений препарата – до клинически выраженного улучшения состояния больного. В группе сравнения больные перитонитом получали традиционное стандартизированное лечение.

Полученные клинические данные позволяют говорить о том, что включение Дерината в комплексную терапию острого перитонита позволило в послеоперационном периоде в более ранние сроки уменьшить воспалительные процессы в брюшной полости. Это подтверждается укорочением температурной реакции, уменьшением количества экссудата из брюшной полости в первые сутки после операции, более быстрым восстановлением функции кишечника. Более быстрая реабилитация больных в послеоперационном периоде позволила достоверно сократить на 3,67 койко-день и снизить послеоперационные осложнения с 48,89% в группе сравнения до 26,66% в основной.

Клинические данные коррелировали с положительной биохимической динамикой. При включении Дерината в комплекс лечебных средств у больных острым перитонитом синдром эндогенной интоксикации по сравнению с группой сравнения был

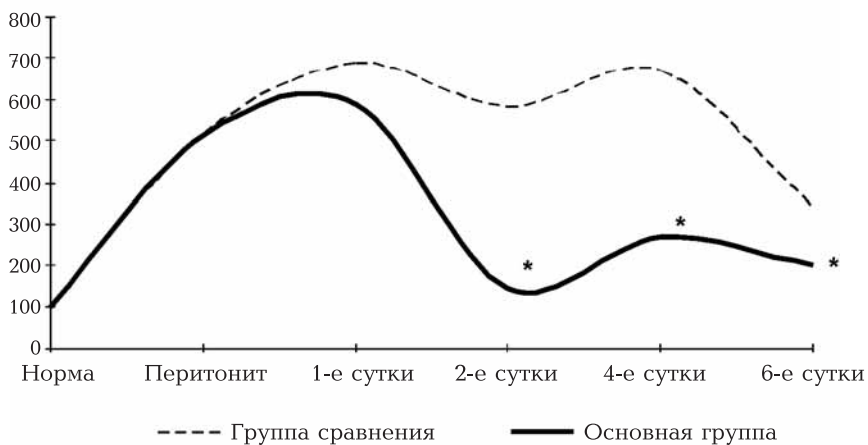


Рис. 3. Влияние Дерината на индекс токсичности у больных перитонитом.

* – достоверность разницы между данными группы сравнения и основной группы пациентов при $p < 0,05$

выражен в меньшей степени и купировался в более ранние сроки (рис. 3).

Включение Дерината в комплекс лечебных мероприятий у больных острым перитонитом в раннем послеоперационном периоде позволило уменьшить интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А2 в плазме крови. Это подтверждалось уменьшением в основной группе больных количества молекулярных продуктов свободно-радикальных процессов липопереокисления относительно группы сравнения. Однако фармакологическое действие препарата обнаружилось после 3–4-кратного введения препарата. Именно на 4-е сутки послеоперационного наблюдения содержание диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови было меньше относительно аналогичных показателей в группе сравнения соответственно на 29,6 и 22,5% ($p < 0,05$), а уровень спонтанного и индуцированного малонового диальдегида – соответственно на 14,0 и 15,1% ($p < 0,05$). На конечном этапе послеоперационного наблюдения (6 суток) уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови был также ниже, чем в

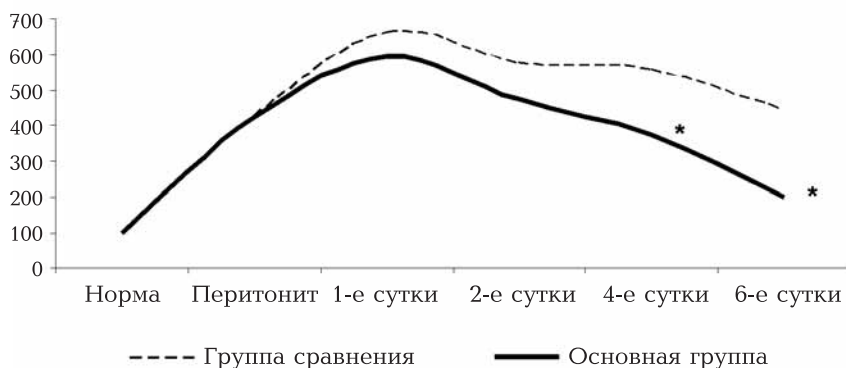


Рис. 4. Влияние Дерината на активность фосфолипазы А2 (ФЛА) у больных острым перитонитом

группе сравнения в 1,5–1,3 раза ($p < 0,05$). Уменьшалась активность фосфолипазы А2 (рис. 4).

При использовании Дерината улучшаются результаты лечения больных перитонитом, быстрее корректируются расстройства гомеостаза.

Немаловажным для медицины является и установленный факт, что Деринат обладает не только иммуномодулирующим эффектом. При его применении:

- быстрее восстанавливается функциональное состояние печени;
- быстрее корректируются расстройства липидного метаболизма.

Установлено, что у больных перитонитом под влиянием Дерината быстрее, чем в группе сравнения повышается бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов, увеличивается количество иммуноглобулинов и снижается содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, проведенное клиническое исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Включение Дерината в базисную терапию больных острым перитонитом способствует положительной динамике клинико-лабораторных показателей и существенному сокраще-

нию пребывания больных в стационаре, уменьшению послеоперационных осложнений.

2. Терапевтическая эффективность Дерината при перитоните сопровождается уменьшением выраженности эндогенной интоксикации.
3. Комплексная терапия острого перитонита с добавлением Дерината приводит к сравнительно быстрому восстановлению липидного состава плазмы крови.
4. Важнейшие фармакологические эффекты Дерината по коррекции расстройств гомеостаза при перитоните сопровождаются коррекцией интенсивности липопероксидации и фосфолипазной активности.
5. У больных перитонитом под влиянием Дерината быстрее, чем в группе сравнения повышается бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов, увеличивается количество иммуноглобулинов и снижается содержание циркулирующих иммунных комплексов.

По окончании исследования авторы с целью быстрой коррекции расстройств гомеостаза и улучшения результатов лечения предлагают использовать Деринат внутримышечно ежедневно в течение 5 дней по 5 мл.

Острый панкреатит

Проблема лечения острого панкреатита в хирургической клинике, особенно экстренной, не теряет своей актуальности. Количество больных с острым панкреатитом за последние десятилетия увеличилось в 1,5–2 раза. Кроме того, у 15–20% больных воспалительные изменения поджелудочной железы носят тяжелый деструктивный характер. Летальность при этом увеличивается до 21,4 – 50,5%, а при развитии тяжелых гнойно-септических осложнений – до 66,4–97%.

В настоящее время четко определено, что основной массе пациентов с острым воспалением поджелудочной железы показано проведение консервативного лечения. Хотя основные моменты терапии острого панкреатита определены, традиционно используемый лечебный комплекс далек от совершенства, что и определяет продолжение научных изысканий по его оптимизации.

Клинические исследования с изучением клинико-фармакологических эффектов Дерината были проведены у 28 больных острым панкреатитом возрастом от 26 до 63 лет [14]. Пациенты этой группы получали комплексное лечение с включением ежедневных внутримышечных инъекций 1,5% раствора Дерината по 5,0 мл. Средний курс терапии составил 5 введений препарата. В контрольной группе больные панкреатитом ($n = 32$) получали традиционное стандартизированное лечение.

При госпитализации в хирургическую клинику всем больным проводили интенсивную консервативную терапию, которая включала внутривенные капельные инфузии в два приема в течение суток глюкозно-инсулиновых смесей (до 800,0 мл 5% раствора глюкозы + инсулин из расчета 1 единица на 4 г сухого вещества глюкозы); внутривенно платифиллин 0,2% – 1,0 мл 2 раза в сутки; капельные внутривенные вливания раствора Рингера или другого солевого раствора – 800,0 мл; папаверин 2% – 2,0 мл, 3 раза в сутки; димедрол 1% – 1,0 мл; циклофосфан, из расчета 1–1,5 мг/кг; антибиотики (ампициллин, гентамицин); 12% больным внутривенно вводили ингибиторы ферментов (контрикал 20 000 ЕД или гордокс 300 000–500 000 ЕД раз в сутки).

Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по гидрофильным и гидрофобным продуктам. Для характеристики физико-химических свойств альбумина определяли эффективную и общую концентрацию альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом, затем рассчитывали резерв связывания альбумина и индекс токсичности плазмы. Содержание в плазме молекул средней массы определяли спектрофотометрическим методом по наличию максимума поглощения при длине волны 250 и 283 нм. Осуществляли выделение липидов плазмы крови с последующим фракционированием липидов методом тонкослойной хроматографии. Интенсивность ПОЛ определяли по накоплению малонового диальдегида в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой.

Анализ полученных данных свидетельствовал, что при поступлении в хирургическую клинику у больных острым отечным панкреатитом регистрировался синдром эндогенной интоксикации, что подтверждалось уменьшением резерва связывания альбумина, увеличением индекса токсичности плазмы и титра молекул средней массы. У пациентов имелись выраженные изменения липидного спектра плазмы крови, которые проявлялись

уменьшением доли суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и эфиров холестерина, увеличением доли глицеролов и свободных жирных кислот. У больных наблюдалась значительная интенсификация перекисного окисления липидов плазмы крови, увеличение ферментативной активности.

При традиционной терапии острого панкреатита уровень эндогенной интоксикации уменьшался. Однако ее положительное влияние определялось лишь со 2-х суток, а повышенный уровень токсических продуктов регистрировался на всем протяжении периода наблюдения. Традиционная терапия не корректировала в достаточной степени изменения и в липидном обмене, что подтверждалось прежде всего сохранением на всем протяжении динамического наблюдения пониженного уровня суммарных фосфолипидов и фосфатидилхолина, повышением доли лизофосфолипидов и свободных жирных кислот. Отмечено сохранение отклонений содержания моноацилглицеролов и триацилглицеролов. Проведение традиционной терапии острого воспаления поджелудочной железы оказывало недостаточное влияние на интенсификацию свободно-радикальных процессов липопереокисления. На всем протяжении лечения в плазме крови сохранялось достоверно высокое содержание молекулярных продуктов ПОЛ. Увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов сопровождалось сохранением значительной активности фосфолипазы А2. Так, даже на 6-е сутки терапии значение показателя было достоверно выше нормы в 5,5 раза.

Включение Дерината в комплексную терапию острого панкреатита позволило увеличить уровень общей и эффективной концентрации альбумина, что обусловило рост по сравнению с контрольной группой резерва связывания альбумина. Индекс токсичности плазмы уменьшался после трехкратного введения препарата, а после 6-кратного применения не имел достоверных отличий от первоначального значения.

Обнаружена способность Дерината положительно влиять на титр молекул средней массы уже через 4 суток терапии. По сравнению с контрольными результатами выявлено достоверное уменьшение уровня молекул средней массы (254 и 280 нм) на всем протяжении лечения. Интересен факт, что в конечный этап наблюдения отмечено отсутствие достоверных отличий значений показателей от исходных, что не наблюдалось в контрольной группе больных.

Установлено, что под влиянием Дерината у больных острым панкреатитом изменялся уровень липидов и фосфолипидов в плазме крови.

Включение Дерината в комплекс лечебных мероприятий у больных острым панкреатитом уменьшало содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови.

Подводя итог клинического исследования по применению Дерината у больных острым панкреатитом, можно сформулировать следующее заключение.

При поступлении пациентов с острым воспалением поджелудочной железы в хирургический стационар у них выявлена выраженная интенсификация перекисного окисления липидов плазмы крови, обнаружено значительное повышение активности фосфолипазы А₂. Эти явления коррелировали с нарушениями липидного обмена и эндогенной интоксикацией и свидетельствовали о значительном воспалительном процессе в поджелудочной железе. Проведение традиционной терапии острого панкреатита в основном лишь препятствовало прогрессированию этих процессов и существенно уменьшало их только на 5–6-е сутки лечения. Включение в комплекс лечебных мероприятий Дерината позволило оказывать более выраженное терапевтическое влияние на изучаемые процессы. При этом фармакологическое воздействие препарата обнаруживалось после трехкратного применения. Одним из показательных эффектов Дерината является быстрая по сравнению с контролем активизация биохимических процессов в печени, о чем свидетельствует уменьшение функционально-метаболических расстройств, проявляющихся в повышении детоксикационной функции, альбуминсинтезирующей способности, восстановлении липидного метаболизма.

Проведенное клиническое исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Деринат в комплексной терапии больных острым панкреатитом ускоряет купирование острых воспалительных явлений поджелудочной железы, приводит к существенному сокращению пребывания больных в стационаре на 2,6 койко-дня.
2. Параллельно с клиническим эффектом на фоне использования Дерината корректируется уровень эндогенной инток-

сикации, о чем свидетельствует снижение содержания гидрофобных и гидрофильных токсических продуктов метаболизма.

3. Деринатотерапия обуславливает достаточно быстрое восстановление детоксикационной функции печени, о чем свидетельствуют достоверное повышение эффективной концентрации альбумина и существенное снижение уровня среднемолекулярных пептидов, метаболизм которых в основном связан с функцией органа.
4. На фоне использования Дерината активность свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов и фосфолипазы А2 уменьшается (непрямое!? действие), тем самым обуславливая мембранопротекторное действие для клеток органов-мишеней.
5. Применение Дерината при остром отечном панкреатите приводит (непрямое!? действие) к уменьшению выраженности мембранодестабилизирующих процессов, подтверждением чего является восстановление липидного обмена.
6. Достоверная положительная динамика показателей эндотоксикоза и липидного обмена при деринатотерапии острого панкреатита определяется после третьей инъекции препарата.

Желчнокаменная болезнь

Как правило, при желчнокаменной болезни (ЖКБ) нарушения в иммунной системе, касающиеся количественного состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, сопровождаются воспалительными изменениями при желчном пузыре. Хирургическое вмешательство и последующая антибиотикотерапия обычно усугубляют нарушения иммунного статуса, обусловленные данной патологией.

Частота развития инфекционных осложнений среди пациентов с острым и хроническим калькулезным холециститом в послеоперационном периоде составляет от 3,9 до 14,6%. При этом у 95% больных развивается вторичный иммунодефицит. Среди инфекционных осложнений на долю пневмонии приходится 79%, абдоминальной и уроинфекции — 15–20%, раневой — 13% и ангиогенной — 9%.

Проведено сравнительное исследование иммунного статуса и клинических показателей у пациентов при хирургическом лечении ЖКБ при проведении иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений препаратом Деринат (15).

60 пациентов (мужчин – 12, женщин – 48), оперированных по поводу ЖКБ, разделили на 3 группы, по 20 человек в каждой:

- с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ);
- с острым калькулезным холециститом (ОКХ);
- с ЖКБ, осложненной механической желтухой (МЖ ЖКБ).

В качестве оперативных вмешательств использовали холецистэктомию (ХЭ) и лапароскопическую ХЭ. Антибиотикотерапию проводили цефалоспоридами 3-го поколения.

10 пациентам из каждой группы вводили внутримышечно по 5 мл 1,5% раствора Дерината за час до холецистэктомии, а также на 3–4-е и 7-е сутки после холецистэктомии. Остальные испытуемые сформировали 3 группы сравнения.

Показатели иммунитета оценивали за час до операции, а потом на 3–4-й и 7-й день после нее. У не получавших Деринат после оперативного лечения ХКХ отмечены временная депрессия Т-клеточного иммунитета и снижение ЦИК. При ОКХ наблюдали снижение факторов неспецифического иммунитета и уменьшение ЦИК при активации общих лимфоцитов.

При иммунопрофилактике Деринатом в послеоперационном периоде у пациентов с различными формами ЖКБ отмечены стабильное и сбалансированное повышение показателей неспецифического и Т-клеточного иммунитета, уровней IgM и IgG и увеличение ЦИК. При иммунопрофилактике Деринатом отмечена активация CD8⁺, NK-клеток и HLA-DR⁺ клеток, стабилизация CD25⁺, CD95⁺ клеток и молекул HLA-I класса.

При клинической оценке результатов ближайшего послеоперационного периода оказалось, что у пациентов при трехкратной иммунопрофилактике Деринатом инфекционно-септических осложнений выявлено не было. У пациентов без применения Дерината количество гнойно-септических осложнений составило 12% (пневмония, тромбофлебит глубоких вен нижней конечности).

Результаты исследования показали, что введение Дерината – неотъемлемое звено в профилактике гнойно-септической патологии при хирургическом лечении как неосложненных, так и ос-

ложненных форм ЖКБ. Причем иммунопрофилактика должна иметь этапный характер с применением этого препарата как до, так и после оперативного вмешательства.

В назначении Дерината нуждаются практически все оперированные по поводу ЖКБ. В первую очередь это касается пациентов с деструктивными формами (флегмонозный и гангренозный) ОКХ, а также с такими осложнениями ЖКБ, как холангит и механическая желтуха.

Особое место занимают больные с тяжелой сопутствующей сердечно-легочной и сосудистой патологией, поражением эндокринной системы (сахарный диабет, тиреотоксикоз, патология надпочечников и гипопаратиреоз), сниженным иммунитетом вследствие онкологических заболеваний и все пациенты старше 60 лет.

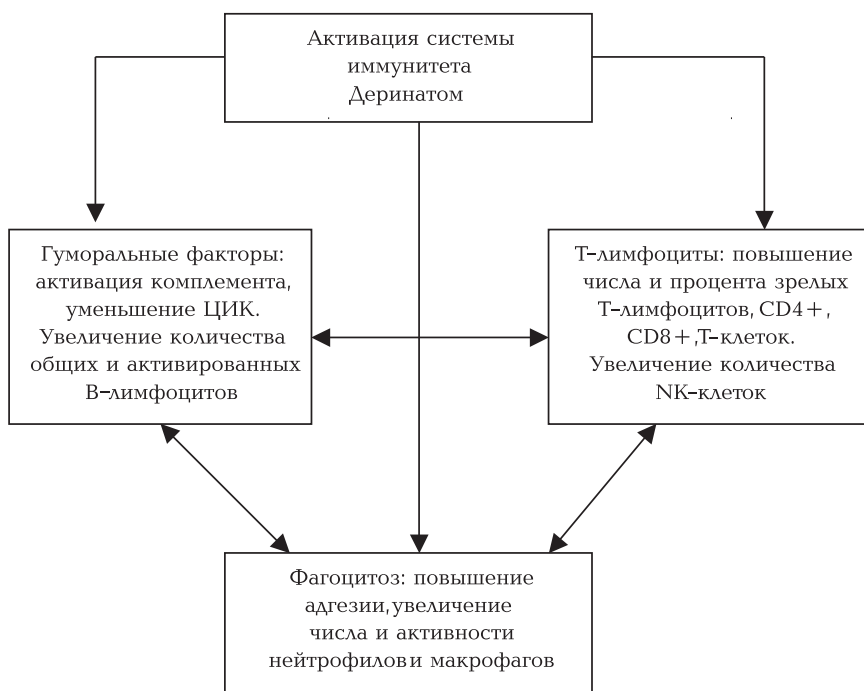
Наиболее эффективные схемы применения Дерината

1. При оперативном лечении неосложненных форм ОКХ и ХКХ целесообразно в/м применение Дерината за час до начала операции, а также через 24 и 48 часов после ее окончания.
2. При осложненных формах ОКХ (гнойный холангит, механическая желтуха, холецистопанкреатит, местный перитонит) рационально дополнительное в/м введение по 5 мл препарата на 5-й и 7-й день после оперативного вмешательства.

На схеме 1 представлен механизм воздействия препарата Деринат на основные компоненты иммунной системы при калькулезном холецистите.

Схема 1

Механизмы воздействия Дерината на основные компоненты иммунной системы после оперативного лечения острого и хронического калькулезного холецистита



Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов

В настоящее время наблюдается увеличение тяжелых риногенных внутричерепных осложнений. Из них 3,5% связаны с фурункулезом носа.

Было проведено комплексное лечение 98 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов: 18 пациентов – с острым синуситом, 21 – с обострением хронического синусита, 19 – с острым средним отитом, 15 – с обострением хронического среднего отита, 25 – с фурункулезом носа [16].

Кроме традиционной терапии антибактериальными, противовоспалительными и антигистаминными препаратами и местных процедур, пациентам опытной группы вводили в/м по 5 мл 1,5% раствора Дерината с 2 мл 1% раствора новокаина через каждые 48 часов. Курс – 3 инъекции.

Контрольную группу составили 40 пациентов с аналогичной патологией, получавшие традиционную терапию.

Клиническую динамику прослеживали ежедневно до полного прекращения воспалительных процессов и выписки больных из стационара. Всем пациентам проведено иммунологическое обследование до и после лечения.

Микробиологическое исследование показало, что при фурункулезе носа в 32% случаев возбудитель заболевания – золотистый стафилококк, а в 68% – анаэробные и условно-патогенные микроорганизмы.

У всех пациентов контрольной группы с фурункулезом носа выявлены признаки вторичной иммунодепрессии. Так, в стадии инфильтрации обнаружено снижение показателей внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов на 32%, уровня IgA – на 46%, IgM – на 44%. У больных в стадии абсцедирования наблюдалось уменьшение CD3+ – на 26%, CD4+ – на 31%, CD19+ – на 35%, IgG – на 37%, показателей внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов – на 34%.

Обследование основной группы показало диаметрально противоположные сдвиги в иммунном статусе больных.

Длительность лечения пациентов в контрольной группе – 12,8 дня, в опытной – 8,2 дня.

Таким образом, добавление Дерината к традиционной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-

органов не только сокращает сроки госпитализации пациентов, но и улучшает состояние их иммунного статуса. Включение этого препарата в комплекс лечебных мероприятий больных с вышеуказанной патологией оправдано не только с терапевтической точки зрения, но и с фармако-экономических позиций.

Облитерирующие заболевания нижних конечностей

Среди взрослого мужского населения эти заболевания – весьма актуальная проблема. Основная причина ишемии нижних конечностей – атеросклероз стенки артерий.

В исследованиях приняли участие пациенты с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей от 45 до 64 лет [17]. Оклюзия в подвздошно-бедренной и бедренно-подколенной зоне сопровождалась недостаточностью кровообращения с перемежающейся хромотой, зябкостью в ногах, парестезиями стоп и др.

У одних пациентов отмечены язвенно-некротические изменения конечностей, у других – декомпенсация кровообращения IIБ степени. По результатам ангиографических исследований их подразделили на 2 класса.

В первый объединили больных с признаками атеросклеротического поражения нижних конечностей. Из них 9 пациентов имели декомпенсацию кровообращения IIБ степени, 3 больных – III степени.

Второй класс составили больные с тромбоангиитом III степени.

Всем им проводили традиционную терапию – антикоагулянты длительного действия, комплекс метаболических препаратов, а также антибактериальные средства.

В контрольную группу вошли 18 пациентов, получавших традиционную терапию в должном объеме. У 16 из них выявлены атеросклеротические поражения конечностей, у 2 пациентов – тромбоангиит. Диагноз подтвержден данными ангиографии.

25 больных опытной группы наряду с традиционной терапией получали в/м по 5 мл 1,5% раствора Дерината через день.

У всех поэтапно (бедренные, подколенные, артерии стопы) изучали пульсацию артерий нижних конечностей. При этом ар-

териальное давление на ногах у больных опытной группы увеличилось с 50 мм рт. ст. до 75 мм рт. ст., а на руках снизилось со 145 мм рт. ст. до 135 мм рт. ст.

Практически все пациенты опытной группы после проведенного лечения были хорошо компенсированы, у них отмечено значительное уменьшение боли. 17 больным были отменены анальгетики. У пациентов с язвенно-некротическим поражением голени уже в течение 3 недель удалось получить стойкую ремиссию, а в дальнейшем выполнить шунтирующие операции.

В контрольной группе результаты лечения оказались значительно хуже. 13 пациентам пришлось выполнить бедренно-подколенное шунтирование, а двоим – ампутацию нижней конечности (рис. 5).

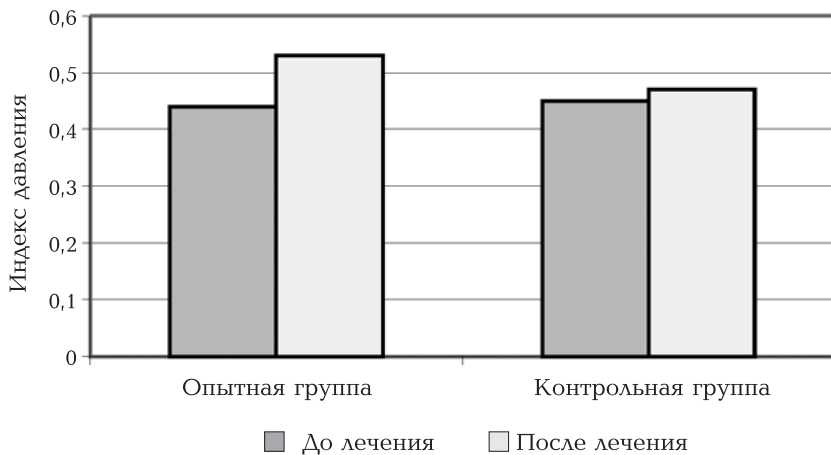


Рис. 5. Эффективность лечения с Деринатом и без него

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения Дерината в лекарственные программы больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей и хронической ишемической болезнью нижних конечностей II–III стадии.

Опыт применения препарата Деринат в детской хирургической практике

Комплексная интенсивная терапия гнойно-септических заболеваний у детей, включающая как традиционные методы местного лечения (вскрытие гнойного очага, проведение первичной хирургической обработки, дренирование и введение антибиотиков в очаг), так и комплексные терапевтические программы при генерализации и септическом шоке (направленная коррекция метаболизма, гемостаза, гемодинамики, полиорганных нарушений с применением глюкокортикоидов, экстракорпоральных методов детоксикации, иммунозаместительной и антибактериальной терапии), не всегда достаточно эффективна.

Причины недостаточной эффективности лечения объясняются как особенностями причинно-значимых микроорганизмов (в частности, вновь возросла роль патогенных штаммов *S. aureus*), так и изменением реактивности макроорганизма под влиянием комплекса неблагоприятных факторов внешней среды. В особо тяжелых случаях это приводит к развитию так называемого синдрома системного воспалительного ответа, ассоциируемого с генерализацией бактериальной инфекции и высокой летальностью. Этот синдром в организме развивается параллельно синдрому полиорганной недостаточности, а в его основе лежит депрессия всех звеньев иммунной системы с развитием «иммунного паралича», сопровождающегося персистенцией патогенов в фагоцитирующих клетках («незавершенный» фагоцитоз).

Проведен анализ результатов лечения детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с различными формами острых гнойно-воспалительных заболеваний [18]:

- о острый гематогенный остеомиелит головки бедра;
- о ожоговый сепсис;
- о деструктивные формы пневмонии;
- о перитониты;
- о гнойные синуситы, осложненные внутримозговыми абсцессами.

Дети поступали в период с четвертого по седьмой день болезни.

В программу интенсивной терапии был включен 1,5% раствор Дерината для в/м введения. Препарат назначался в 1–2-е сутки от момента поступления больных в стационар. В 20% случаях он применялся в предоперационный период, а в 80% случаях – в послеоперационный. Поводом к назначению Дерината являлась недостаточная эффективность проводимой терапии и ухудшение клинического состояния больных с развитием осложнений.

Основой антибактериальной терапии в контрольной группе в случаях присоединения анаэробной микрофлоры являлась комбинация бета-лактамных антибиотиков (клафоран), аминогликозидов и метронидазола.

В опытной группе больных назначалась та же антибактериальная терапия, но с использованием конъюгата клафоран-Деринат. Конъюгат готовили путем соединения в одном шприце растворенного в 1–2 мл растворителя антибиотика и Дерината в соотношении 1:4 = 1:2.

Во всех случаях вне зависимости от возраста брали 5 мл Дерината (1 ампула 1,5% раствора). После экспозиции не менее 30 минут (время, необходимое для установления межмолекулярных взаимодействий) полученный таким образом конъюгат вводился в/м в ягодичную мышцу (у маленьких детей конъюгат вводили поровну в обе ягодичы). Вторую половину суточной дозы клафорана вводили внутривенно. Всем больным конъюгат вводили в первую половину суток.

У больных опытной группы с нарастающим эндотоксикозом и иммунно-дефицитным синдромом применение «векторной» антибиотикотерапии обеспечивало как дезинтоксикационный, так и иммуномодулирующий и адекватный антибактериальный эффекты.

Такой терапевтический подход позволил добиться существенно лучших результатов.

При поступлении в отделение реанимации у всех больных отмечался выраженный эндотоксикоз. Однако при проведении стандартного комплекса ИТ симптомы эндотоксикоза сохранялись в течение 5–7 суток, а в случае применения конъюгата период выраженной интоксикации сокращался до 3 суток. Особенно убедительные отличия в опытной и контрольной группах отмечались в динамике очагов гнойного воспаления.

Так, в результате примененной тактики лечения перитонита уменьшилась интенсивность пареза кишечника и патологических потерь.

В более ранние сроки (со 2-го дня против 3–4 дней в контроле) осуществлялся перевод на энтеральное питание.

У 20% больных с внутричерепными осложнениями гнойного синусита (множественными внутримозговыми абсцессами) удалось предотвратить дальнейшее его распространение, т. е. было получено хорошее инкапсулирование гнойников.

Полное выздоровление у больных опытной группы происходило быстрее, и количество койко-дней у них было меньше на 15%, чем в контрольной группе.

В силу полипотентности экзогенной ДНК можно говорить по крайней мере о трех синергичных эффектах Дерината.

- 1 Внесение в организм такой мощной детоксикационной «матрицы», какой является крупный фрагмент ДНК, обеспечивает клинически выраженный эффект детоксикации. Именно поэтому всем больным независимо от возраста вводилась большая (относительно средних терапевтических) доза Дерината – 5 мл 1,5% раствора.
- 2 Лимфотропность препарата, его свойство накапливаться в органах лимфатической системы и очагах воспаления обеспечивает эффект усиления производства и дренажа лимфы, санацию лимфатических путей и является вторым «транспортным» этапом детоксикации, приводящим к очищению «очага» от токсических продуктов.
- 3 Эффект избирательного накопления антибиотика в очаге экссудативно-деструктивного воспаления с помощью направленного транспорта («векторная» антибиотикотерапия). Вследствие выраженной лимфотропности препарата ее можно расценивать как вариант эндолимфатической терапии. Этот эффект особенно ценен в педиатрической практике, т. к. метод прямого введения антибиотиков в лимфатические сосуды детей часто невозможен из-за их малого калибра, тогда как введение препаратов в комплексе с Деринатом обеспечивает их максимально быстрое попадание и кумуляцию в лимфатической системе (и именно там, где они нужнее всего – в зоне поражения).

- 4 Необходимо отметить также способность комплекса «Деринат-антибиотик» проникать через ГЭБ и эффективно накапливаться в интрацеребральных фокусах воспаления (абсцессы мозга и т. п.), в большой мере способствуя ограничению, инкапсулированию и препятствованию дальнейшего распространения внутримозговых абсцессов.

Таким образом, предложенный метод антибактериальной терапии в сочетании с Деринатом позволяет добиться оптимального лечебного эффекта в более короткие сроки, избежать длительного парентерального введения антибиотиков и исключить развитие многих осложнений. Одновременно такой подход позволяет существенно уменьшить симптомы токсикоза и иммунодепрессии, что во многом определяет исход и дальнейший прогноз заболевания.

Заключение

В настоящее время Деринат достаточно широко и успешно используется в хирургической практике. Его применение позволило добиться значительных успехов в лечении целого ряда больных с тяжелой хирургической патологией (ожоговая болезнь, трофические язвы нижних конечностей, сепсис, желчнокаменная болезнь и др.). Но это только начало использования этого препарата в хирургии. По мере дальнейшего изучения фармакодинамических свойств и клинических особенностей Деринат станет одним из наиболее популярных лекарственных средств в хирургической практике. Расширение перспектив и увеличение масштабов применения его в хирургии зависят от степени изученности действия Дерината и обеспечения специалистов хирургического профиля справочно-информационными материалами о нем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П.* Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. – М.: Научная книга, 2007. – 240 с.
2. *Профилактическая иммунология* // А.А. Михайленко, Г.А. Базанов, В.И. Покровский, В.И. Коненков. – М. – Тверь: Триада, 2004. – 448 с.
3. *Чернов В.Н., Шарковская Т.Е.* Применение отечественного препарата Деринат в лечении больных с длительно не заживающими гнойными ранами нижних конечностей // Тезисы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 242.
4. *Синьков А.А.* Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей венозного генеза с применением препарата Деринат // Медицинская кафедра. – 2005. – № 1 (13). – С. 104–109.
5. *Турмухамбетова Б.Т., Елматова В.А.* Эффективность применения препарата Деринат в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы // Ремедиум Приволжье, 2005.
6. *Лакатош К.О., Савельев А.С.* Использование препарата Деринат при лечении больных, перенесших термическую травму // Медицинская кафедра. – 2003. – № 3 (7). – С. 76–81.
7. *Лакатош К.О.* Применение лекарственного препарата – иммуномодулятора Деринат в комплексном лечении ожоговой болезни (пациенты от 15 лет): Методические рекомендации. – МЗ РФ, Воронежская областная клиническая больница № 1. – Воронеж, 2004. – 7 с.
8. *Лобзин Э.Ш., Цыган В.Н., Кичемасов С.Х., Матвеевко А.В., Тарасенко М.Ю., Калинина Н.М.* Эффективность иммуномодулятора Деринат для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожженных // Отчет о научно-исследовательской работе. – Военно-медицинская академия. – Санкт-Петербург, 2005. – 30 с.
9. *Громов М.И., Тарелкина М.Н., Фролов Г.М.* Комплексное лечение гнойно-септических осложнений с учетом иммунологической реактивности организма у пострадавших с шокогенной травмой: Методические рекомендации. – ГУ СПб. НИИ СПб им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург, 1999.

10. *Громов М.И., Пивоварова Л.П., Масиянская Т.И.* Применение Дерината в комплексном лечении больных с хирургическим сепсисом. // Отчет о научно-исследовательской работе. – ГУ СПб. НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург, 2002. – 17 с.
11. *Земсков А.М.* Клиническое исследование препарата Деринат у больных, страдающих одонтогенным сепсисом // Отчет о научно-исследовательской работе. – ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Москва, 2002. – 3 с.
12. *Власов А.П., Рубцов О.Ю., Кузьмин А.Н.* Клиническое исследование фармакологической активности препарата Деринат у больных острым перитонитом // Отчет о научно-исследовательской работе. – Саранск, 2003. – 8 с.
13. *Щукин С.А.* Клинико-лабораторная оценка эффективности Дерината в терапии перитонита. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2007. – 20 с.
14. *Власов А.П., Рубцов О.Ю., Тарасова Т.В.* Клиническое исследование фармакологической активности препарата Деринат у больных острым панкреатитом // Отчет о научно-исследовательской работе. – Саранск, 2007. – 17 с.
15. *Зубеев П.С., Новиков В.В., Страхов А.В., Максимычев В.Н.* Применение препарата Деринат в иммунопрофилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных с калькулезным холециститом: Методические рекомендации. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. – 24 с.
16. *Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Розум И.А.* Клиническое исследование препарата Деринат у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов // Отчет о научно-исследовательской работе. – Москва: РГМУ, 2002. – 8 с.
17. *Попандопуло А.Н.* Клинические испытания Дерината при лечении облитерирующих заболеваний нижних конечностей // Отчет о научно-исследовательской работе. – МКБ № 12. – Новосибирск.
18. *Липин А.В., Рубинов Л.П.* Опыт применения препарата Деринат в детской хирургической клинике // Материалы I Всероссийской конференции «Использование препарата Деринат в различных областях медицины». – М., 2000. – С. 11–14.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Применение Дерината в хирургии

Пособие для практикующих врачей

Под редакцией
Э.Н. Каплиной и В.Н. Чернова

Подписано к печати 18.03.2008 г. Формат бумаги 62×94 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4.
Тираж 5000 экз.

ООО «Издательство «Триада».
ИД № 06059 от 16 октября 2001 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 504,
тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30.
E-mail: triada@stels.tver.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»
(г. Тверь, Беляковский пер., 46).